

*Aktivierung der Schmerzmatrix
bei Patienten mit rheumatoider Arthritis*

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Friedrich-Schiller-Universität Jena
von Dipl.-Psych. Kristin Neumer
geboren am 28.03.1980 in Arnstadt

Gutachter

1. Prof. Dr. med., phil. habil. Thomas Weiß, Jena
2. Prof. Dr. rer. soc., med. habil Wolfgang H. R. Miltner, Jena

Tag der mündlichen Prüfung: 27. März 2012



„Erinnerungen an meine kranken Hände“

Alexej von Jawlensky (1934)

©VG Bild-Kunst, Bonn 2011

Danksagung

Ich bedanke mich bei Professor Wolfgang Miltner für die Bereitstellung des Promotions-themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit am Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchzuführen.

Professor Thomas Weiß danke ich herzlich für die ausgezeichnete, stets zielgerichtete Betreuung meiner Arbeit sowie für seine hilfreichen Anregungen und Ratschläge.

Ich bedanke mich außerdem für die Unterstützung im Rahmen der Probandenrekrutierung bei den einschließenden Studienärzten Dr. Thorsten Eidner, Dr. Thomas Geiler und Dr. Ben Abendroth.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank allen teilnehmenden Patienten, die im Dienste der Wissenschaft eine für sie schmerzhafteste Prozedur ertragen haben sowie allen gesunden Vergleichspersonen, ohne die eine solche Studie an Aussagekraft verloren hätte.

I	Inhaltsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Abkürzungsverzeichnis	
1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	5
2.1	Schmerz	5
2.2	Nozizeption	8
2.2.1	Periphere Mechanismen	8
2.2.2	Zentrale Mechanismen	9
2.2.2.1	Vom Rückenmark zum Kortex	9
2.2.2.2	Schmerzmatrix und Schmerzdimensionen	12
2.2.2.3	Strukturen der Schmerzwahrnehmung	17
2.2.2.4	Endogene Schmerzmodulation	26
2.3	Neuroplastizität und kortikale Reorganisation bei Schmerz	28
2.3.1	Begriffsklärung	28
2.3.2	Chronische Schmerzsyndrome – Befunde funktioneller Bildgebungsstudien	30
2.4	Rheumatoide Arthritis	37
2.4.1	Grundlagen	37
2.4.2	Ätiologie und Pathogenese	40
2.4.3	Krankheitsbild	44
2.4.4	Therapie	47
2.4.5	Befunde funktioneller Bildgebungsstudien	48
2.4.6	Psychologische und klinische Variablen	53
3	Fragestellungen und Hypothesen	59
3.1	Fragestellungen und Hypothesen zu den Verhaltensdaten sowie der kortikalen Verarbeitung von Bewegungsreizen	59
3.2	Fragestellungen und Hypothesen zur Modulation der Schmerzverarbeitung durch klinische und psychologische Variablen	62

4 Experiment zur Aktivierung der Schmerzmatrix bei RA-Patienten	65
4.1 Methode	65
4.1.1 Experimentelles Design	65
4.1.2 Versuchsablauf	67
4.1.3 Datenanalyse	69
4.1.3.1 Analyse der Verhaltensdaten	69
4.1.3.2 Analyse der fMRT-Daten	70
4.1.3.3 Operationalisierung der Analysen	73
4.2 Stichprobe	78
5 Ergebnisse	82
5.1 Verhaltensdaten	82
5.2 Kortikale Aktivität infolge Bewegungsstimulation	85
5.2.1 Effekt der Bewegung	85
5.2.2 Subgruppen-Analysen bezüglich nozizeptiver Informationsverarbeitung	87
5.2.2.1 RA_A versus KON_A	87
5.2.2.2 RA_B versus KON_B	91
5.2.2.3 RA_A versus RA_B	93
5.2.2.4 Alle-RA versus alle-KON	97
5.3 Modulation kortikaler Aktivität infolge Bewegungsstimulation bei RA- Patienten	99
5.3.1 Einfluss des präexperimentellen RA-Schmerzes	99
5.3.2 Einfluss des Verlaufs der Schmerzintensität	101
5.3.3 Einfluss des aktuellen Entzündungsausmaßes	102
5.3.4 Einfluss des Katastrophisierens	106
5.3.5 Einfluss der Depressivität	107
6 Diskussion	110
6.1 Diskussion der Verhaltensdaten	110
6.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der kortikalen Aktivität infolge Bewegungsstimulation	114
6.2.1 Effekt der Bewegung	114

6.2.2 Subgruppen-Analysen bezüglich nozizeptiver Informationsverarbeitung	119
6.2.2.1 RA_A versus KON_A	120
6.2.2.2 RA_B versus KON_B	125
6.2.2.3 RA_A versus RA_B	133
6.2.2.4 Alle-RA versus alle-KON	136
6.3 Diskussion der Ergebnisse zur Modulation kortikaler Aktivität infolge Bewegungsstimulation bei RA-Patienten	138
6.3.1 Einfluss des präexperimentellen RA-Schmerzes	139
6.3.2 Einfluss des Verlaufs der Schmerzintensität	145
6.3.3 Einfluss des aktuellen Entzündungsausmaßes	149
6.3.4 Einfluss des Katastrophisierens	157
6.3.5 Einfluss der Depressivität	161
7 Zusammenfassung und Ausblick	166
8 Literaturverzeichnis	171
 Anhang A:	
Fließschema der Literaturrecherche zu bildgebenden Studien bei RA	A1-A2
 Anhang B:	
Stichprobendeskription	B1-B5
 Anhang C:	
Ergänzende Ergebnisse zur kortikalen Aktivität nach Bewegungsstimulation	C1-C6
 Anhang D:	
Ergänzende Ergebnisse der explorativen Korrelationshypothesen	D1-D6

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1: Zwiebelmodell der Schmerzkomponenten	7
Abb. 2-2: Die Schmerzmatrix	14
Abb. 2-3: Arbeitsmodell Chronischer Schmerz	36
Abb. 2-4: Schematische Darstellung eines Gelenks	39
Abb. 2-5: Zusammenhänge von Rheumatoider Arthritis und Coping	55
Abb. 4-1: Schiene zur Stimulation der Fingergrundgelenke	66
Abb. 4-2: Experimentelles Design (schematisch)	66
Abb. 5-1: Schmerzratings der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A	84
Abb. 5-2: Schmerzratings der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B	85
Abb. 5-3: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B1-Ruhebedingung, Gesamtgruppe	86
Abb. 5-4: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Operculoinsularer Kortex (rechts)	88
Abb. 5-5: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Posteriore Insel/Sekundärer somatosensorischer Kortex (rechts)	89
Abb. 5-6: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Prämotorischer Kortex (linkslateral) und supplementär-motorische Areale (bilateral)	89
Abb. 5-7: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Prämotorischer Kortex und supplementär-motorisches Areal (links)	90
Abb. 5-8: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Primärer somatosensorischer Kortex (links)	90
Abb. 5-9: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Primärer somatosensorischer Kortex (links)	91
Abb. 5-10: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Visueller Kortex (bilateral)	92

Abb. 5-11: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Sekundärer/Primärer visueller Kortex (rechts)	92
Abb. 5-12: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Pregenuales anteriores Cingulum (links).....	93
Abb. 5-13: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Pregenuales anteriores Cingulum (links)	93
Abb. 5-14: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B: Supplementär-motorisches Areal (rechts)	95
Abb. 5-15: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppen RA_A und RA_B: Supplementär-motorisches Areal (rechts).....	95
Abb. 5-16: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B: Dorsolateraler Präfrontalkortex/Frontales Augenfeld (links).....	95
Abb. 5-17: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppen RA_A und RA_B: Dorsolateraler Präfrontalkortex/Frontales Augenfeld (links)	96
Abb. 5-18: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B: Pregenuales anteriores Cingulum (bilateral)	96
Abb. 5-19: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppen RA_A und RA_B: Pregenuales anteriores Cingulum (bilateral)	96
Abb. 5-20: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Gesamt- Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: RA > KON.....	98
Abb. 5-21: Mittlere Hirnaktivierung der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: Dorsolateraler Präfrontalkortex/Prämotorischer Kortex (links)	98
Abb. 5-22: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Gesamt- Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: Posteriore Insel (links)	98
Abb. 5-23: Mittlere Hirnaktivierung der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: Posteriore Insel (links)	99
Abb. 5-24(a, b): Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – präexperimenteller Arthritisschmerz.....	100
Abb. 5-25: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – präexperimenteller Arthritisschmerz (whole-brain-Analyse).....	101
Abb. 5-26: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Schmerzverlauf.....	102

Abb. 5-27: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Schmerzverlauf (whole-brain-Analyse)	102
Abb. 5-28: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Entzündungsausmaß: Anterior-mediales Cingulum (links)	103
Abb. 5-29: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Entzündungsausmaß: Posteriore Insel (rechts)	103
Abb. 5-30: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsausmaß (whole-brain-Analyse)	104
Abb. 5-31: Beta-maps der VP50 im Kontrast B3 vs. B1	104
Abb. 5-32: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsausmaß (whole-brain-Analyse nach Ausschluss von VP50)	105
Abb. 5-33: Beispiel eines Artefakts	106
Abb. 5-34: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Katastrophisieren: Anterior-mediales Cingulum (rechts)	107
Abb. 5-35: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Katastrophisieren: Prämotorischer Kortex und Orbitofrontalkortex (rechts)	107
Abb. 5-36: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Depressivität: Anteriorer Präfrontalkortex	108
Abb. 5-37: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Depressivität: Dorsolateraler / Dorsomedialer Präfrontalkortex	108
Abb. 5-38: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Depressivität (whole-brain-Analyse)	109
Abb. 6-1: Hirnaktivität im Bereich der Hand- und Fingerrepräsentation	114
Abb. 6-2: Bewegungsaufgabe bei Roland et al. (1980)	116
Abb. 6-3: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3 vs. B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B (post-hoc-Analyse)	127
Abb. 6-4: Postulierter Zusammenhang von RA-Schmerz und Hirnaktivität	139

III Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1: Funktion verschiedener Hirnregionen im Rahmen der Schmerzverarbeitung	17
Tab. 2-2: Diagnostische Kriterien der Rheumatoiden Arthritis.....	47
Tab. 4-1: Verwendete Instrumente – Überblick	68
Tab. 4-2: Deskription der Subgruppen	80
Tab. 4-3: Deskriptive Variablen: signifikante Gruppenunterschiede	81
Tab. 5-1: Deskription der Schmerzratings	82
Tab. 5-2: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B1-Ruhebedingung, Gesamtgruppe	86
Tab. 5-3: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A.....	88
Tab. 5-4: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B	92
Tab. 5-5: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B	94
Tab. 5-6: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Gesamt- Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON	97
Tab. 5-7: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – präexperimenteller Arthritisschmerz.....	100
Tab. 5-8: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Schmerzverlauf	101
Tab. 5-9: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsausmaß	103
Tab. 5-10: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsausmaß, nach Ausschluss von VP50.....	105
Tab. 5-11: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Katastrophisieren	106
Tab. 5-12: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Depressivität	108

IV Abkürzungsverzeichnis

¹ H-MRS	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
AAPM	American Academy of Pain Medicine
AC	Anteriore Kommissur
ACC	engl.: anterior cingulate cortex (dt.: Anteriores Cingulum)
ACR	American College of Rheumatology
AFP	engl.: atypical facial pain (dt.: Atypischer Gesichtsschmerz)
AI	Anteriore Insel
ALM	Allgemeines Lineares Modell
aMCC	engl.: anterior midcingulate cortex (dt.: Anteriores mittleres Cingulum)
Amyg	Amygdala
aPFC	Anteriorer Präfrontalkortex
B1; B2; B3	Belastungsstufe 1; Belastungsstufe 2; Belastungsstufe 3
BA	Brodman-Areal
BDI-II	Beck Depressionsinventar II
BDNF	engl.: brain-derived neural growth factor (dt.: Wachstumsfaktor BDNF)
BG	Basalganglien
BNST	Bed Nucleus der Stria Terminalis
BOLD	engl.: blood oxygenation level dependent (dt.: BOLD-Kontrast, “abhängig vom Blutsauerstoffgehalt“)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CBP	engl.: chronic back pain (dt.: Chronischer Rückenschmerz)
CC	engl.: cingulate cortex (dt.: Cingulum)
CCP	engl.: cyclic citrullinated peptide (dt.: Zyklisch zitrulliniertes Peptid)
CMA	engl.: cingulate motor area (dt.: Cingulär-motorisches Areal)
CMAc	engl.: caudal CMA
CMAr	engl.: rostral CMA
CRP	C-reaktives Protein
CRPS	engl.: Complex regional pain syndrome (dt.: Komplexes Regionales Schmerzsyndrom)
DMARD	engl.: disease modifying anti rheumatic drugs (dt.: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex

dPMC	Dorsaler Prämotorischer Kortex
EBV	Epstein-Barr-Virus
EEG	Elektroenzephalografie
Ento	Entorhinaler Kortex
FEF	engl.: frontal eye field (dt.: Frontales Augenfeld)
FFX	Fixed Effects-GLM
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FMS	engl.: fibromyalgia syndrome (dt.: Fibromyalgie)
FKV	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung
FSS	Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen
GA	Gyrus angularis
GFI	Gyrus frontalis inferior
GH	Gyrus hippocampi
GLM	engl.: General Linear Model (siehe ALM – Allgemeines Lineares Modell)
Gl Pal	Globus Pallidus
GTI	Gyrus temporalis inferior
GTM	Gyrus temporalis medius
GTS	Gyrus temporalis superior
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
Hip	Hippocampus
Hyp	Hypothalamus
HPC	Heat-Pinch-Cold-Neuron
HT	High-Threshold-Neuron
IASP	International Association for the Study of Pain
IFG	Inferior frontaler Gyrus
IgG	Immunglobulin G
Il-1	Interleukin 1
Il-6	Interleukin 6
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
IPL	Inferiorer Parietallappen
IQR	engl.: interquartile range (dt.: Interquartilbereich)
LBP	Low Back Pain
LT	Low-Threshold-(Neuron)
M1	Primärer motorischer Kortex
MCC	engl.: midcingulate cortex (dt.: Mittleres Cingulum)

MCP	Metakarpophalangealgelenk, Fingergrundgelenk
MEG	Magnetenzephalografie
MeSH	Medical Subject Heading
MPFC	Medialer Präfrontalkortex
MTA	Medizinisch-technische/r Assistent/in
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NGF	engl.: nerve growth factor (dt.: Nervenwachstumsfaktor)
NLM	National Library of Medicine
NMDA	N-methyl-D-Aspartat-(Rezeptor)
NRM	Nucleus raphe magnus
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSLBP	Nicht-spezifischer chronischer Low Back Pain
OA	engl.: Osteoarthritis (dt.: Arthrose)
OFC	Orbitofrontalkortex
OIC	Operculoinsularer Kortex
pACC	engl.: pregenual anterior cingulate cortex (dt.: Pregenuales anteriores Cingulum)
PAG	Periaquäduktale Grau
ParaBra	Nucleus parabrachialis
PCC	engl.: posterior cingulate cortex (dt.: Posteriores Cingulum)
PET	Positronenemissionstomografie
PFC	Präfrontalkortex
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PHN	Postherpetische Neuralgie
PI	Posteriore Insel
PMC	Prämotorischer Kortex
pMCC	engl.: posterior midcingulate cortex (dt.: Posteriores mittleres Cingulum)
PPC	Posteriorer Parietalkortex
R	Ruhebedingung
RA	Rheumatoide Arthritis
RDAI	engl.: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
rCBF	engl.: regional cerebral blood flow (dt.: regionaler zerebraler Blutfluss)
resp.	respektive
RF	Rheumafaktor

RFX	Random Effects-GLM
ROI	engl.: Region of Interest (dt.: Interessierende Region)
RSC	Retrosplenialer Kortex
RVM	Rostral-ventromediale Medulla
S1	Primärer Somatosensorischer Kortex
S2	Sekundärer Somatosensorischer Kortex
SA	Somatosensorischer Assoziationskortex
sACC	engl.: subgenual anterior cingulate cortex (dt.: Subgenuales anteriores Cingulum)
SF-36	engl.: Short-Form 36 (dt.: Fragebogen zum Gesundheitszustand)
sIL-6R	engl.: soluble IL-6R (dt.: löslicher IL-6-Rezeptor)
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SN	Substantia nigra
SP	Substanz P
TE	engl.: echo time (dt.: Echozeit)
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
TH	Thalamus
TPC	Temporopolararkortex
TR	engl.: repetition time (dt.: Repetitionszeit)
V1	Primärer visueller Kortex
V2	Sekundärer visueller Kortex
V3	Visueller Assoziationskortex
VAS	Visuelle Analogskala
VLPFC	Ventrolateraler Präfrontalkortex
VMPFC	Ventromedialer Präfrontalkortex
VP	Versuchsperson(en)
VPL	Nucleus ventro-postero-lateralis
VPM	Nucleus ventro-postero-medialis
vPMC	Ventraler Prämotorischer Kortex
WDR	Wide-Dynamic-Range-(Neuron)
WHO	engl.: World Health Organization
WMS	Wechsler Memory Scale
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) wird allgemein als systemische Erkrankung der Gelenke, Muskeln, Bänder und des Bindegewebes beschrieben (World Health Organization (WHO), 2011). Sie manifestiert sich zunächst als Entzündung der Synovialis, der Innenhaut der Gelenkkapsel von Synovialgelenken. Als häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung weist die RA in Deutschland eine Prävalenz von 0,5 bis 0,8 Prozent auf (Wasmus, Kindel, Mattussek & Raspe, 1989, zitiert nach Zink, Minden & List, 2010). Nach WHO-Angaben variiert die weltweite Prävalenz zwischen 0,3 und 1,0 Prozent. Dabei sind Menschen in industrialisierten Ländern häufiger betroffen. Außerdem besteht ein geschlechtsspezifisches Ungleichgewicht der Verteilung – Frauen erkranken mit einem Verhältnis von 3:1 häufiger an RA als Männer (WHO, 2011). Die durch die RA verursachten, hohen jährlichen direkten und indirekten Kosten belasten das hiesige Gesundheitssystem enorm (Zink et al., 2010). So berichten Huscher et al. (2006) auf Basis der Kerndokumentation des Jahres 2002 von durchschnittlich 4737 Euro direkten und 10 901 Euro indirekten Kosten pro RA-Patient.

Allein die oben genannten Zahlen verdeutlichen die enorme gesellschaftliche Relevanz der RA. Ihre Bedeutung für Betroffene lässt sich daraus jedoch kaum ermessen. Schmerz repräsentiert das häufigste und einschränkendste Symptom rheumatologischer und anderer Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems (Edwards, Bingham, Bathon & Haythornthwaite, 2006). Unabhängig von potenziellen Komplikationen infolge der Progression der Grunderkrankung, aber auch infolge der Behandlung der RA, stellen Schmerzen das Hauptproblem für RA-Patienten dar. Bereits im frühen Erkrankungsstadium sind die Patienten von Ruhe-, Nacht-, Druck- und Bewegungsschmerz geplagt. Der russisch-deutsche, expressionistische Maler Alexej von Jawlensky (1864-1941), der an einer schweren RA litt, beschrieb etwa ein Jahr nach Krankheitsbeginn starke Schmerzen: „Alles was ich machen muss: mich rasieren oder mich anziehen, oder schreiben macht mir unendlich weh“¹ (Zeidler, 2011, S. 341). Als weiteres Symptom tritt eine oft ausgeprägte Morgensteifigkeit auf, deren Bezeichnung aufgrund der Tatsache, dass dieses Phänomen im Allgemeinen ungeachtet der Tageszeit auf jede Form körperlicher Ruhe folgen kann, irreführend ist. In der Summe, insbesondere aber wegen der Bewegungsschmerzen, sehen die Patienten schon frühzeitig ihre Mobilität und Funktionsfähigkeit bedroht. Im weiteren Ver-

¹ Grammatikalische und sprachliche Auffälligkeiten sind auf Alexej von Jawlenskys russische Muttersprache zurückzuführen und wurden exakt aus der angegebenen Quelle übernommen.

lauf der RA kann es zu Knorpelschäden und Knochenerosionen in Gelenknähe kommen – verbunden mit Fehlstellungen und Deformationen der Gelenke. Der Maler von Jawlensky, von RA betroffen „zu einer Zeit, als die Möglichkeiten der Therapie noch sehr begrenzt waren“ (Zeidler, 2011, S. 356), schrieb: „Invaliden bleibe ich, aber wenn ich nur gehen konnte und arbeiten, ohne die Schmerzen, werde ich zufrieden sein. Ich habe so eine Angst meine Hände zu verlieren und nicht arbeiten können. Das wäre schrecklich“² (Zeidler, 2011, S. 344). Fehlstellungen sowie Deformationen der Gelenke können zwar heutzutage durch zügige und konsequente medikamentöse Behandlung weitgehend verhindert werden (Willburger, Müller & Knorth, 2006). Dennoch stellt die Aufrechterhaltung der körperlichen Funktionsfähigkeit, die Erhaltung der Teilhabe am alltäglichen und beruflichen Leben, eine weiterhin große Herausforderung im Rahmen der RA dar.

Lange Zeit wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität (insbesondere dem Entzündungsausmaß), dem Grad der Gelenkdestruktion und der wahrgenommenen Schmerzintensität postuliert. Inzwischen wird diese Sichtweise als zu simpel betrachtet (Boers, 2008). Dies wird auf Beobachtungen zurückgeführt, die zeigen, dass die Krankheitsaktivität nicht in allen Fällen das Ausmaß der Gelenkpathologie (Boers, 2008) oder die Stärke des erlebten Schmerzes (Schweinhardt et al., 2008) ausreichend erklären kann. Dies gibt Anlass zur Vermutung, dass unterschiedliche Subgruppen der RA existieren könnten. Möglicherweise differenziert sich die Population in einen Teil von Patienten, der durchaus ein ausgeprägtes Entzündungskorrelat besitzt und auf entzündungshemmende Medikation gut anspricht. Ein anderer, eventuell kleinerer Teil von RA-Patienten weist dagegen keine enge Assoziation von Entzündungsparametern und wahrgenommenen Schmerzen auf. Diese Subgruppe berichtet regelmäßig von Gelenkschmerzen, ohne dass sie die Kriterien einer floriden Krankheitsphase erfüllt. Was könnte dieses Phänomen erklären? Eine potenzielle Begründung ist möglicherweise nicht auf peripher-physiologischer Ebene zu finden, sondern könnte in zentralnervösen Prozessen bestehen. Patienten mit anderen chronischen Schmerzerkrankungen, unter anderem Phantomschmerz oder dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS) wiesen Veränderungen der funktionellen kortikalen Reorganisation auf (u. a. Flor, 2002; Maihöfner, Nickel & Seifert, 2010). Weitere Veränderungen auf kortikaler Ebene fanden sich beispielsweise bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, bei denen die zerebrale Aktivität in spezifischen Hirnarealen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verstärkt

² siehe Fußnote 1

war (Apkarian, Baliki & Geha, 2009). Die genannten Störungsbilder gingen somit mit Veränderungen in der Aktivität der so genannten Schmerzmatrix einher. Bezüglich der RA existieren bisher nur wenige bildgebende Studien zur Erforschung der nozizeptiven Informationsverarbeitung auf kortikaler Ebene. Ihre teils gegensätzlich erscheinenden Ergebnisse werden im Rahmen des Theoriekapitels vorgestellt werden. Sie sind jedoch aufgrund differenter Studiendesigns nur schwer vergleichbar. Die vorliegende Arbeit soll einen neuen Beitrag zur Erforschung der Schmerzverarbeitung bei RA-Patienten liefern.

Apkarian und Kollegen (2009) postulierten ein umfassendes, funktionell kortikales Modell zur Entstehung chronischer Schmerzen, welches sich auf unterschiedliche chronische Schmerzstörungen übertragen lasse und das zwischen chronischem und entzündlichem Schmerz unterscheidet. In dieser Arbeit soll der Versuch unternommen werden, die RA – und ihre möglicherweise bestehenden Subgruppen – in dieses Schmerzmodell einzuordnen. Dazu soll die zentralnervöse Verarbeitung schmerzhafter Reize mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) beschrieben werden. Zu diesem Zweck werden zwei Gruppen von RA-Patienten, eine Gruppe mit erhöhten Entzündungswerten und eine Gruppe mit normgerechter Entzündung, jeweils mit einer alters- und geschlechtsparallelisierten gesunden Kontrollgruppe verglichen werden. Vor dem Hintergrund der oben erläuterten Bedeutsamkeit von Mobilität und Funktionsfähigkeit, insbesondere der Hände, wird ein für RA-Patienten schmerzhafter Stimulus von hoher klinischer Bedeutsamkeit – eine Bewegung der Fingergrundgelenke gegen verschiedene Belastungsstufen – eingesetzt werden.

Darüber hinaus stellt sich die Frage nach weiteren Einflussfaktoren neben dem Grad der Entzündung und dem vorhandenen rheumatischen Schmerz, die möglicherweise zur Modulation der Hirnaktivität während der kortikalen Informationsverarbeitung beitragen könnten. So besteht nicht nur eine Komorbidität von RA und Depression (Joyce, Smith, Khandker, Melin & Singh, 2009; Lépine & Briley, 2004). Schweinhardt und Kollegen (2008) fanden bei RA-Patienten eine Korrelation von Hirnaktivität im medialen Präfrontalkortex (MPFC) infolge eines schmerzhaften Stimulus und einem Depressivitätsmaß (Beck Depressionsinventar II, BDI-II). Zudem bestand eine Korrelation von MPFC-Aktivität und dem Ausmaß klinischer Schmerzen. Die Autoren interpretierten dies als Hinweis darauf, dass der MPFC eine Vermittlerrolle in der Interaktion von Schmerz und Depressivität einnehmen könnte. Ein weiterer bedeutender, psychologischer Einflussfaktor ist im Katastrophisieren zu finden. Diese dysfunktionale Copingstrategie wird, vermutlich vermittelt über einen Aufmerksamkeitsfokus auf körperliche Symptome und Aktivitätsvermeidung, auch bei RA-Patienten mit verstärktem Schmerz und körperlichen Funktionseinschränkungen in Zusammenhang gebracht (Evers, Kraaimaat, Geenen, Jacobs & Bijlsma, 2003). Gracely

und Mitarbeiter (2004) zeigten mittlere Zusammenhänge von Katastrophisieren und Hirnaktivität bei Fibromyalgie-Patienten in aufmerksamkeitsrelevanten Hirnarealen (Anteriores Cingulum (ACC), Orbitofrontalkortex (OFC)). Entsprechende Analysen bei Patienten mit RA stehen bisher noch aus. Somit besteht ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit in der Korrelationsanalyse von Hirnaktivität infolge einer schmerzhaften Bewegungsstimulation bei RA-Patienten und verschiedenen psychologischen und klinischen Variablen.

Im Anschluss an diese Einleitung der Arbeit erfolgt eine Darstellung der theoretischen Grundlagen zu Schmerz (Kap. 2.1), Nozizeption (Kap. 2.2), Neuroplastizität und kortikaler Reorganisation im Rahmen von Schmerzstörungen (Kap. 2.3) sowie der Rheumatoiden Arthritis (Kap. 2.4). In der Folge werden die Fragestellungen und Hypothesen (Kap. 3) erläutert sowie methodische Aspekte des Experiments, der Datenanalyse und die Zusammensetzung der Stichprobe dargestellt (Kap. 4). Danach erfolgt die Präsentation (Kap. 5) und Diskussion (Kap. 6) der Ergebnisse bezüglich der Verhaltensdaten, der kortikalen Aktivität (inklusive verschiedener Subgruppen-Analysen) und der Modulation kortikaler Aktivität bei RA-Patienten. In der abschließenden Zusammenfassung (Kap. 7) sind die wichtigsten Resultate der Studie komprimiert.

2 Theoretischer Hintergrund

In diesem Teil der vorliegenden Arbeit soll der theoretische Hintergrund dargestellt werden. Einleitend erfolgt zunächst eine Klärung des Schmerzbegriffes, wobei auch historische Konzepte von Schmerz Erwähnung finden sollen (Kap. 2.1). Anschließend werden die Grundlagen der Nozizeption vorgestellt (Kap. 2.2). In Kapitel 2.3 werden Informationen zu Neuroplastizität gegeben sowie aktuelle Forschungsergebnisse, insbesondere im Zusammenhang mit chronischen Schmerzerkrankungen, referiert. Den Abschluss der theoretischen Vorbetrachtungen bildet das Kapitel „Rheumatoide Arthritis“ (Kap. 2.4).

2.1 Schmerz

Historische Betrachtungen

Die folgenden Bemerkungen zur Historie der Schmerztheorien orientieren sich, sofern nicht anders gekennzeichnet, überwiegend an den Ausführungen von Treede (2006).

Lange Zeit konkurrierten verschiedene Schmerztheorien um wissenschaftliche Anerkennung. Die *Spezifitäts-Theorie* nach von Frey sah Schmerz als Resultat der Aktivierung eines spezifischen sensorischen Systems, während Goldscheider mit der *Summations-Theorie* behauptete, die exzessive Stimulation eines der bekannten sensorischen Systeme führe zur Schmerzwahrnehmung. Später postulierte Iggo die Veränderung des afferenten Entladungsmusters infolge exzessiver Stimulationen im Rahmen der *pattern theory*. Die Entdeckung spezifischer nozizeptiver Neurone in der Peripherie und im Rückenmark leistete jedoch der Spezifitäts-Theorie Vorschub, welche das nozizeptive System als eigenständigen Teil der Somatosensorik etablierte. Die Bezeichnung der spezifischen Neurone als *Schmerzrezeptoren* wurde dagegen wegen der impliziten Behauptung, ihre Aktivierung führe unweigerlich zur Schmerzwahrnehmung, kritisiert – genauso wie die ebenfalls implizite Annahme, dass eine Aktivierung dieser spezifischen Neurone eine notwendige und hinreichende Voraussetzung für Schmerzwahrnehmung sei. Die Beziehung zwischen nozizeptivem Reiz und Schmerzempfindung ist nämlich durchaus variabel: unter bestimmten Umständen können selbst leichteste Berührungen Schmerz auslösen, umgekehrt wird selbst nach schwersten Verletzungen nicht zwangsläufig Schmerz empfunden. Diese variablen Zusammenhänge berücksichtigten Melzack und Wall in ihrer 1965 veröffentlichten *gate-control theory of pain*, welche in ihren wesentlichen Annahmen zwar nie bestätigt werden konnte, jedoch wertvolle Anregungen für die spätere Erforschung der Modulation nozizeptiver Information lieferte (Birbaumer & Schmidt, 2006).

Definition von Schmerz und Abgrenzung zum Begriff der Nozizeption

Heute wird Schmerz von der *International Association for the Study of Pain* (IASP, 2011) wie folgt definiert:

“Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”

Mit dieser Definition betont die IASP nicht nur die Subjektivität des komplexen Geschehens, welches mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung assoziiert ist. Mit der Bezeichnung *Gefühlserlebnis* werden auch die emotionale sowie die kognitive Komponente von Schmerz akzentuiert. Schmerz wird somit als psychologischer Zustand betrachtet – die IASP verzichtet in diesem Zusammenhang darauf, Schmerz an die tatsächliche Existenz eines Reizes zu koppeln, wie dies im Rahmen der Spezifitäts-Theorie noch der Fall war (siehe oben). Obwohl Schmerz sehr häufig eine unmittelbare physische Ursache hat, gilt nozizeptive Aktivität weder als notwendige noch als hinreichende Bedingung für das unangenehme Gefühlserlebnis – Schmerz ist somit mehr als bloße Nozizeption (Treede, 2006). Die Schmerzempfindung selbst ist zudem intra- und interindividuell sehr variabel. Es zeigt sich, „dass Schmerz und nozizeptiver Input keinesfalls in einem linearen Verhältnis stehen“ (Somborski & Bingel, 2010, S. 386). Aufgrund der Subjektivität muss das individuelle Erleben und Äußern von Schmerz von Außenstehenden als solcher anerkannt werden. Treede (2006) betrachtet diese individuellen Anteile als *first-person perspective* von Schmerz, welche sich deutlich in der IASP-Definition wiederfindet. Klinisch-neurologische Anteile sowie, daraus folgend, beobachtbares Schmerzverhalten und Schmerzüßerungen repräsentieren die so genannte *third-person perspective*. Insbesondere die neuronalen Korrelate können noch besser durch den Begriff Nozizeption beschrieben werden (siehe Kap. 2.2).

Mit dem Begriff Schmerz wird nach Loeser (2006) im Grunde ein komplexes Phänomen beschrieben, welches sich heuristisch gesehen aus den vier interagierenden Konzepten Nozizeption, Schmerz, Leid und Schmerzverhalten zusammensetzt. Nozizeption wird als Dekodierung nozizeptiver Reize verstanden und dient der Erkennung von (potenzieller) Gewebeschädigung. Dass Nozizeption weder notwendige noch hinreichende Bedingung für die Schmerzwahrnehmung ist, wurde bereits diskutiert. Die Folge von Nozizeption ist das, was üblicherweise als Schmerz bezeichnet wird. Leiden wiederum ist die negativ gefärbte, affektive Reaktion auf Schmerz und führt im Allgemeinen zu Schmerzverhalten. Veranschaulichen lässt sich diese Sichtweise sehr gut mit einem „Zwiebelmodell“ („onion-skin pattern“ der Schmerzkomponenten (Loeser, 2006); siehe Abb. 2-1, S. 7), welches die

Internalität von Nozizeption, Schmerz und Leiden verdeutlicht. Was sich dem Beobachter erschließt, ist lediglich das sichtbare, „außen liegende“ Schmerzverhalten.

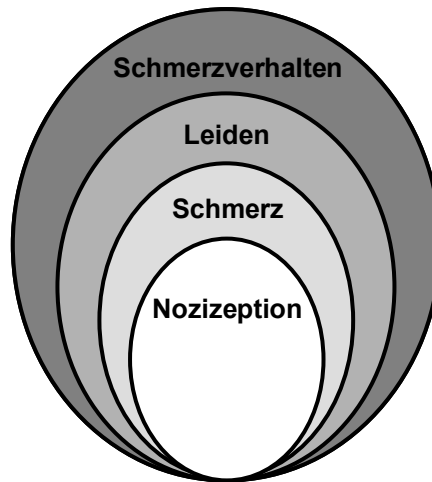


Abb. 2-1: Zwiebelmodell der Schmerzkomponenten
Quelle: Loeser (2006, S. 14).

Akuter versus chronischer Schmerz

Schmerz wird üblicherweise nach zeitlichen Kriterien in akuten und chronischen Schmerz unterschieden. Akuter Schmerz, der von kurzer Dauer ist – Sekunden bis Minuten (Apkarian, 2008) – ist an einen physischen Stimulus gebunden und lässt nach Beendigung desselben oder kurze Zeit später nach. Schmerz, der über die Beendigung des physischen Reizes hinaus andauert, wird als chronisch definiert (Apkarian, 2008; Apkarian et al., 2009). Die IASP folgt einer Definition nach Merskey & Bogduk aus dem Jahr 1994, welche eine Dauer des Schmerzes über die Heilungsphase hinaus als entscheidendes Kriterium für chronischen Schmerz benennt (Apkarian et al., 2009). Da dieser Zeitpunkt schwer auszumachen ist, wird üblicherweise ein fester Zeitraum nach Beginn des Schmerzes als *Cut-off* genutzt. Dieser wiederum ist für die einzelnen chronischen Schmerzsyndrome verschieden (beispielsweise sechs Monate bei chronischem Rückenschmerz, aber nur drei Monate bei der Postzoster-Neuralgie).

Im Allgemeinen gilt akuter Schmerz als Symptom mit Warnfunktion, während chronischer Schmerz inzwischen als eigenständiges Syndrom, als Erkrankung, betrachtet wird (Loeser, 2006). Chronische Schmerzsyndrome wie Low Back Pain (LBP), aber auch entzündliche chronische Schmerzerkrankungen wie die RA, sind nicht nur für den Einzelnen, sondern, nach Einschätzung der *American Academy of Pain Medicine* (AAPM), auch aus gesellschaftlicher Sicht eine große Belastung. So sind bis zu 40 Prozent der erwachsenen Bevölkerung der Vereinigten Staaten von chronischem Schmerz betroffen, wobei jährlich etwa 100 Milliarden US-Dollar an Kosten entstehen (AAPM, 2005). Nach Angaben von

"Schmerz messen" – einer Initiative der Deutschen Schmerzliga e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. – leidet in Europa jeder fünfte Erwachsene an chronischen Schmerzen. Die dadurch verursachten wirtschaftlichen Einbußen infolge von Arbeitsausfällen belaufen sich europaweit auf 34 Milliarden Euro (Deutsche Schmerzliga & Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie, 2003).

Schmerzdimensionen

An dieser Stelle wird darauf verwiesen, dass Autoren häufig zwischen drei Dimensionen/Komponenten der Schmerzwahrnehmung unterscheiden: sensorisch-diskriminativ, emotional-motivational (häufig auch als affektiv-emotional oder affektiv-motivational bezeichnet) und kognitiv-evaluativ (z. B. Somborski & Bingel, 2010; Melzack & Casey, 1968, zitiert nach Treede, 2006, S. 7). Diese Dimensionen sind das Ergebnis der nozizeptiven Informationsverarbeitung auf kortikaler Ebene. Die Mechanismen der nozizeptiven Informationsverarbeitung als Grundlage der Schmerzwahrnehmung werden im nachfolgenden Kapitel erläutert. Im Rahmen dessen werden auch die eben erwähnten Schmerzdimensionen konkreter beschrieben (siehe Kap. 2.2.2.2).

2.2 Nozizeption

Schmerzen werden im Allgemeinen durch noxische Reize, welche potenzielle oder tatsächliche Gewebeschädigung hervorrufen, verursacht. Nozizeption wiederum ist als „neurale Codierung der Information über noxische Reize“ definiert (Treede, 2001, S. 39) und, wie bereits oben deutlich geworden ist, nicht mit dem Begriff Schmerz gleichzusetzen. Zudem aktivieren nicht alle noxischen Reize tatsächlich das nozizeptive System. So führt ultraviolette Strahlung zwar zu Hautirritationen/-schäden, wird vom nozizeptiven System jedoch nicht „erkannt“. Somit sollten nur diejenigen Stimuli als adäquate Reize des nozizeptiven Systems gelten, welche von Selbigem enkodiert werden können. Diese sollten als nozizeptive Reize bezeichnet werden (Treede, 2001).

2.2.1 Periphere Mechanismen

Nozizeptive Reize können mechanischer, thermischer, chemischer oder auch elektrischer Art sein. Sie werden von so genannten Nozizeptoren in der Peripherie aufgenommen. Dabei liegen die Aktivierungsschwellen dieser spezifischen peripheren Neurone für gewöhnlich unterhalb der Schmerzschwelle (Treede, 2001, 2006).

Einige Autoren beziehen den Begriff Nozizeptor auf die Nervenfaserverendigung eines nozizeptiven Neurons, z. B. Mense (2004) und Treede (2001). Andere beziehen den Be-

griff auf die gesamte Nervenfasern (z. B. Schaible, 1997), was auch für diese Arbeit gelten soll.

Nozizeptoren werden zum einen nach den Leitungsgeschwindigkeiten ihrer Axone in schnell leitende A δ - und langsam leitende C-Fasern differenziert. Zum anderen werden sie nach ihrer Funktion unterschieden. Schmidt und Kollegen fanden beispielsweise drei unterschiedliche C-Faser-Typen: die mechanosensitiven C-Fasern, ausschließlich hitzesensitive C-Fasern und so genannte C-Wärme-Nozizeptoren (Schmidt, R. F. et al., 1995). Für eine umfassende Übersicht zur Klassifikation von Nozizeptoren sei an dieser Stelle jedoch auf andere Arbeiten verwiesen (Neumer, 2006; Spohn, 2005).

Der folgende Absatz zur Beschreibung der Reizaufnahme durch einen Nozizeptor ist dem Kapitel „Vom Signal zum Schmerzerleben“ aus der Arbeit von Neumer (2006, S. 8) entnommen.

Wird durch einen noxischen Reiz die Schwelle zur Aktivierung/Erregung (Transmission) der peripheren sensorischen Nervenendigung einer nozizeptiven Faser überschritten, so kommt es an der peripheren Nervenendigung zur Transduktion in ein Generatorpotenzial (Treede, 2001), welches in der Folge in Aktionspotenziale umgewandelt wird (Transformation). Diese werden entlang des Axons des primären, afferenten Neurons bis zu dessen zentraler Endigung weitergeleitet. Die Zellkörper der primären Afferenzen liegen in den Spinalganglien des Rückenmarks.

2.2.2 Zentrale Mechanismen

2.2.2.1 Vom Rückenmark zum Kortex

Die erste Verschaltung des nozizeptiven Inputs erfolgt im Zentralnervensystem (ZNS) auf Ebene des Hinterhorns im Rückenmark. Die eingehende Information löst die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter und Neuropeptide aus, was wiederum die Depolarisation des zweiten afferenten Neurons nach sich zieht. Dieser Prozess provoziert das Entstehen von Aktionspotenzialen, die schließlich innerhalb des ZNS über aufsteigende Bahnen übertragen werden (AAPM, 2005).

Der nachfolgende Abschnitt aus der Diplomarbeit von Neumer (2006, S. 9-11) erläutert den Prozess im Detail und sei darum an dieser Stelle exakt wiedergegeben. Neben der Beschreibung der Weiterleitung nozizeptiver Stimuli gibt dieser Abschnitt in einem Exkurs auch einen Einblick in die Klassifikation zentraler nozizeptiver Neurone.

Die erste synaptische Verschaltung nozizeptiver Fasern findet im Hinterhorn des Rückenmarks statt (Treede, 2003), wobei die konkrete Schaltstelle je nach Art der Afferenz in unterschiedlichen Gebieten des Rückenmarks liegt. Kutane A δ -Afferenzen enden hauptsächlich in der so genannten Lamina I des ipsilateralen Hinterhorns im Rückenmark, seltener in Lamina II₀ (äußere Schicht der Lamina II (substantia gelatinosa)) und X. Nozizeptive C-Afferenzen aus der Haut terminieren dagegen meist in der Lamina II₀, aber auch in den Laminae I, V und X (von Düring & Fricke, 2001).

Exkurs: Zentrale nozizeptive Neurone

An dieser Stelle soll ein kurzer Überblick über zentrale nozizeptive Neurone, welche die zweite Station innerhalb der nozizeptiven Informationsverarbeitung darstellen, gegeben werden. Diese Erläuterung orientiert sich an Treede (2001). Die Klassifikation erfolgt hier nicht nach der Geschwindigkeit der Erregungsleitung wie bei den primären Afferenzen oder nach funktionellen Eigenschaften wie bei den Nozizeptoren, sondern nach dem Antwortverhalten der Neurone auf periphere Reize.

Grundsätzlich werden im nozizeptiven System sogenannte Projektions- und Interneurone unterschieden. Erstere projizieren in fernere Hirnareale – letztere verbinden als zwischengeschaltete Zellen andere Neurone und fungieren somit als eine Art Modulator von Zellaktivität (Terman & Bonica, 2001). Nach Schandry (2003) befinden sich Interneurone ausschließlich auf Rückenmarksebene, wo sie an der Auslösung von Schutzreflexen beteiligt sind und von absteigenden Schmerzbahnen innerviert werden.

Darüber hinaus unterscheidet man so genannte High-Threshold-Neurone (HT), die nur auf solche peripheren Reize reagieren, welche nozizeptive Afferenzen erregen. Über die Feuerungsrate dieser Neurone wird die Intensität des Reizes kodiert. Weiterhin berichtet Treede (2001) von Low-Threshold -Neuronen (LT) – sie werden durch leichte mechanische Reize aktiviert. Ihr Antwortmuster bei noxischen Reizen ist von Sättigung gekennzeichnet. Eine dritte große Gruppe nozizeptiver Neurone sind die so genannten Wide-Dynamic-Range-Neurone (WDR), die sowohl durch nicht noxische als auch noxische Reize erregt werden und somit eine konvergente Funktion erfüllen. Auch WDR-Neurone spielen eine wichtige Rolle für die Intensitätsdiskrimination von Schmerzreizen. Dies äußert sich beispielsweise in ihrer als *Wind-Up* bezeichneten Eigenschaft der langsamen

Summation eingehender wiederholter Reizung – ein Phänomen, durch das die Ermüdung der peripheren primären Afferenzen auf Ebene des Rückenmarks ausgeglichen wird – welches sich allerdings nur auf C-Faserantworten bezieht.

Die genannten Neuronenarten kommen auf allen Ebenen der zentralen Nozizeptionsverarbeitung vor – wenn auch mit unterschiedlichen Häufigkeiten.

So befinden sich in Lamina I des Rückenmarks vorrangig HT-Neurone, die auf noxische mechanische oder Hitzereize reagieren. Daneben gibt es noch zwei weitere Zellklassen – die der COLD-Neurone (leichte Kältereize) und die der HPC (Heat-Pinch-Cold)-Neurone, welche auf noxische Hitze, Kneifen und noxische Kälte antworten. Den Ausführungen von Craig (2003) folgend erhalten HPC-Neurone vor allem C-Faser-Input. Lamina I projiziert vorrangig zum Thalamus.

In Lamina II – mehrheitlich durch C-Fasern innerviert – sind überwiegend Interneurone lokalisiert, die ein uneinheitliches Antwortmuster aufweisen.

Lamina V enthält hauptsächlich WDR-Neurone, die – wie bereits beschrieben – sowohl nozizeptiven als auch nicht nozizeptiven Input erhalten und ebenfalls zum Thalamus projizieren.

Auch Lamina X enthält einige nozizeptive Neurone. Sie werden vornehmlich durch viszerale Reize aktiviert und projizieren im Hinterstrang zum Nucleus gracilis. Anschließend wird diese viszerale Information ebenfalls zum Thalamus weitergeleitet (Treede, 2001).

Die nozizeptiven Neurone kreuzen auf Rückenmarksebene zur kontralateralen Seite und ziehen hier in aufsteigenden Bahnen zu unterschiedlichen Zielgebieten. Dabei spielt für die Weiterleitung nozizeptiver Information vor allem der Vorderseitenstrang eine wichtige Rolle. Je nach Terminationsgebiet wird er in den Tractus spinothalamicus (Thalamus) sowie den Tractus spinoreticularis (Formatio reticularis) unterteilt (Birbaumer & Schmidt, 2003). Als weitere aufsteigende Bahn des nozizeptiven Systems gilt der Tractus spinocervicalis. Darüber hinaus wird auch der „*postsynaptic dorsal column pathway*“ als nozizeptive Bahn beim Menschen diskutiert (Treede, 2001).

Ein Teil der nozizeptiven Information wird, wie eben erwähnt, über den spinoretikulären Trakt zur Formatio reticularis geleitet. Von hier aus wird eine Aktivierung des gesamten Kortex gesteuert, vor allem bei sehr starken oder neuartigen Schmerzen (Schandry, 2003). Außerdem innerviert der Vorderseitenstrang das Periaquäduktale Grau (PAG) – und zwar über den von Schandry ebenfalls unter-

schiedenen spinomesencephalen Trakt des Vorderseitenstrangs. Das PAG spielt eine sehr wichtige Rolle im Rahmen der Schmerzhemmung – von hier aus werden hemmende Impulse (bzw. endogene Opiate als Neurotransmitter) über die descendierenden nozizeptiven Bahnen in Richtung Rückenmark gesendet (Schandry, 2003). Der Tractus spinothalamicus vereinigt sich im Hirnstamm mit dem Nervus trigeminus, der nozizeptiven Input aus dem Gesichts- und Halsbereich bereitstellt. Terminationspunkte des Tractus spinothalamicus sind schließlich Kerngebiete im Thalamus, in dem ebenfalls HT- und WDR-Neurone unterschieden werden. Dazu zählen der Nucleus ventro-postero-medialis (VPM) und der Nucleus ventro-postero-lateralis (VPL). Sie erfüllen unterschiedliche Funktionen im Rahmen der Schmerzverarbeitung. So soll der laterale Kernkomplex (VPL) für sensorisch-diskriminative Aufgaben, der mediale Kernkomplex (VPM) dagegen für affektive Anteile der Schmerzverarbeitung verantwortlich sein. Auch die intralaminären Kerne des Thalamus erhalten Input über den Tractus spinothalamicus. Sie projizieren wiederum zu limbischen Strukturen, was die Annahme stützt, dass sie für die emotionale Komponente der nozizeptiven Informationsverarbeitung wichtig sind (Spohn, 2005).

Ausgehend vom Thalamus gibt es Projektionen zum Kortex, der als „ausgedehntes kortikales Netzwerk“ (Ploner & Schnitzler, 2004, S. 963) an der Verarbeitung von Schmerzen beteiligt ist (Neumer, 2006, S. 9-11).

Auf kortikale Anteile der Schmerzverarbeitung wird in den beiden nachfolgenden Kapiteln ausführlich eingegangen.

2.2.2.2 Schmerzmatrix und Schmerzdimensionen

Heutzutage gilt das Konzept, dass psychologische und verhaltensbezogene Funktionen durch anatomisch abgrenzbare Hirnstrukturen vermittelt werden, als allgemein akzeptiert. Dies kann jedoch nicht auf das Phänomen Schmerz übertragen werden. Es konnte bisher kein eigenständiger „Schmerzkortex“ identifiziert werden, so wie es für andere Wahrnehmungssysteme, beispielsweise das visuelle oder auditive System, der Fall ist. Inzwischen herrscht allerdings zunehmend die Auffassung, dass nicht nur die Schmerzwahrnehmung, sondern auch andere kortikale Funktionen, durch verschiedene, parallel arbeitende Systeme auf zentraler Ebene vermittelt werden. Die Interaktion dieser Areale und welche Rolle sie im Einzelnen spielen, ist noch nicht zweifelsfrei geklärt (Casey & Tran, 2006).

Der nachfolgende Abschnitt soll einen Überblick über das aktuelle Verständnis der Schmerzverarbeitung auf kortikaler Ebene geben.

Die Schmerzmatrix

Verschiedene Methoden der funktionellen Bildgebung zeigten konsistent die Aktivierung eines Netzwerkes kortikaler, aber auch subkortikaler Strukturen infolge experimenteller schmerzhafter Reizung. Dieses Netzwerk wird heute nach dem von Melzack und Wall geprägten Begriff „*Schmerzmatrix*“ bezeichnet (zitiert nach Somborski & Bingel, 2010, S. 387).

Exkurs: „Schmerzmatrix“

Auch Mouraux, Diukova, Lee, Wise & Iannetti (2011) berichten, dass das durch nozizeptive Stimuli aktivierte kortikale Netzwerk als „*pain matrix*“ bezeichnet wird. „*Pain matrix*“ sei auf den von Melzack ursprünglich seit 1989 genutzten Begriff „*neuromatrix*“ zurückzuführen und sei von Melzack zunächst nicht als schmerzspezifisch betrachtet worden. Erst im Laufe der Zeit habe das Konzept durch den Zusatz der Bezeichnung „*pain*“ eine Wandlung erfahren, die zu der Auffassung führte, dass „das Muster der durch nozizeptive Stimuli ausgelösten Hirnantworten ein schmerzspezifisches Netzwerk reflektierte“ (Mouraux et al., 2011, S. 2237). Darüber hinaus erläutern die Autoren zwei unterschiedliche Betrachtungsweisen der heutigen „*pain matrix*“. Da gäbe es zum einen die „*populationskodierende*“ Sicht, in welcher das gemeinsame Aktivierungsmuster der verschiedenen zur Schmerzmatrix gehörenden Areale als neuronales Substrat der Schmerzwahrnehmung angesehen wird. Diese Ansicht unterscheide sich von der Melzack'schen Auffassung lediglich in dem Punkt, dass die Schmerzwahrnehmung als einziges Ergebnis einer Aktivierung dieses Netzwerkes betrachtet wird, was bei Melzack eben nicht der Fall gewesen sei. Zum anderen existiere die vielvertretene Auffassung der Schmerzmatrix als Sammlung schmerzspezifischer kortikaler Strukturen, welche unterschiedliche Subfunktionen der Schmerzwahrnehmung erfüllen („*labeled lines*“: „verschiedene Modalitäten haben unterschiedliche Sensoren und werden in unterschiedlichen kortikalen Arealen verarbeitet“ (Schmidt, T., 2008)). Auch die sich anschließenden Informationen zur Schmerzmatrix in dieser Arbeit folgen diesem „*labeled lines*“-Ansatz.

Die Schmerzmatrix selbst wird in ein *laterales* und ein *mediales Schmerzsystem* differenziert, denen unterschiedliche Funktionen im Rahmen der Schmerzwahrnehmung zugesprochen werden. Lange wurde angenommen, das laterale Schmerzsystem sei für die Verarbeitung akuter Schmerzen zuständig, während das mediale Schmerzsystem mit chronischem Schmerz in Verbindung gebracht wurde. Dank funktioneller, bildgebender Studien ist inzwischen klar, dass beide Systeme sowohl in die Wahrnehmung akuten als auch chronischen Schmerzes eingebunden sind, wobei unterschiedliche Funktionen übernommen wer-

den (Jones, A. K., Kulkarni & Derbyshire, 2003). Das laterale Schmerzsystem dient der Repräsentation sensorisch-diskriminativer Eigenschaften der schmerzhaften Stimulation, kodiert also Intensität, Dauer, Qualität und Lokalisation. Areale dieses Systems sind der primäre (S1) und der sekundäre (S2) somatosensorische Kortex, die posteriore Insel (PI) sowie der laterale Kernkomplex des Thalamus (VPL, siehe Kap. 2.2.2.1). Affektiv-emotionale Schmerzanteile spiegeln sich eher in Aktivierungen im medialen Schmerzsystem wider. Es besteht aus den medialen Thalamuskernen (VPM, siehe Kap. 2.2.2.1), der anterioren Insel (AI) sowie präfrontalen Gebieten. Somit nimmt „die Insel ... anatomisch und funktionell eine Zwischenstellung zwischen diesen beiden Systemen ein“ (Maihöfner et al., 2010, S. 141). Weiterhin wird der cinguläre Kortex (Cingulum, cingulate cortex (CC)) dem medialen Schmerzsystem zugerechnet. Vermutlich ist das Cingulum jedoch nicht ausschließlich an der affektiv-emotionalen Schmerzverarbeitung beteiligt, sondern kann neben den oben genannten Gebieten des lateralen Schmerzsystems zur Entschlüsselung der Schmerzintensität beitragen. Darüber hinaus werden anteriore Anteile des Cingulums (ACC) als Bestandteil des *absteigenden schmerzmodulierenden Systems* (siehe Kap. 2.2.2.4) betrachtet (Somborski & Bingel, 2010).

Neben den bereits genannten Hirnarealen werden teilweise auch die Amygdala (Amyg), das supplementär-motorische Areal (SMA), der posterior-parietale Kortex (PPC), das PAG sowie die Basalganglien (BG) und das Cerebellum zur Schmerzmatrix gezählt (May, 2007). Abbildung 2-2 deutet Komplexität und Konnektivität der Schmerzmatrix an.

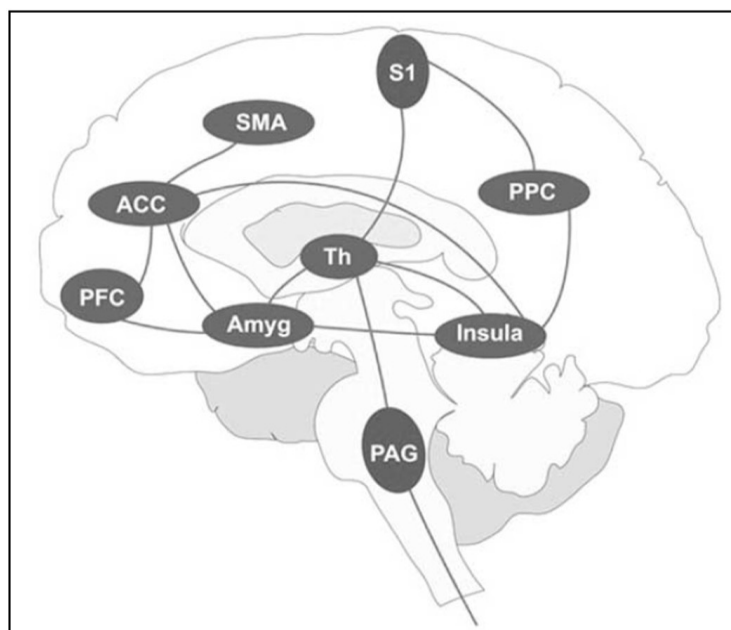


Abb. 2-2: Die Schmerzmatrix

S1: Primärer somatosensorischer Kortex; **S2** (nicht abgebildet): Sekundärer somatosensorischer Kortex; **Insula** (hier abgebildet Posteriore Insel); **Th:** Thalamus; **PFC:** Präfrontalkortex; **ACC:** Anteriores Cingulum; **Amyg:** Amygdala; **SMA:** Supplementär-motorisches Areal; **PPC:** Posterior-parietaler Kortex; **BG** und **Cerebellum** nicht abgebildet; **Quelle:** May (2007, S. 103).

Schmerzdimensionen

Apkarian erachtet die von der IASP in die Definition von Schmerz (siehe S. 3) integrierte, klassische Schmerzdifferenzierung anhand der zwei „dimensions of sensation and emotion“ (Apkarian, 2008, S. 464), welche mit den lateralen respektive medialen spinothalamischen Pfaden assoziiert werden, als zu vereinfachend. Wie bereits in Kap. 2.1 angedeutet, resultiert die Verarbeitung nozizeptiver Informationen nach heutiger Ansicht auf kortikaler Ebene in *drei* verschiedenen Dimensionen von Schmerz, die zur komplexen Schmerzwahrnehmung beitragen (Treede, 2006).

Die *sensorisch-diskriminative Komponente* von Schmerz vermittelt Informationen über die Reizqualität, -intensität, -lokalisation und -dauer. Sie wird mit dem lateralen nozizeptiven System assoziiert.

Die *affektiv-motivationale Komponente* wird vom medialen nozizeptiven System vermittelt und ermöglicht die Wahrnehmung der negativ gefärbten Schmerzqualität, emotionale, autonome sowie motorische Reaktionen, allgemeine Aktivierung sowie den Antrieb, schmerzverursachende Stimuli zu beenden.

Die *kognitiv-evaluative Komponente* der Schmerzwahrnehmung dient der Evaluation des Schmerzes anhand früherer Erfahrungen, anhand des Umgebungskontextes, der Erwartungen und seiner Bedeutung für das tägliche Leben (Casey & Tran, 2006). Diese Komponente ordnet also die aktuelle Schmerzwahrnehmung in den Kontext relevanten Verhaltens ein und macht sie bewusst. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass Schmerz nur in Zusammenhang mit Bewusstsein empfunden werden kann.

Birbaumer & Schmidt (2006) differenzieren neben der sensorischen und affektiven Schmerzkomponeute zudem eine *vegetative* und eine *motorische Komponente*. Der vegetative (autonome) Anteil umfasst reflektorische Reaktionen des vegetativen Nervensystems auf Schmerzreize, beispielsweise Erweiterung von Blutgefäßen, damit verbunden erhöhte Durchblutung oder veränderte Atmung. Die motorische Schmerzkomponeute ist v. a. allem als Fluchtreflex sichtbar, umfasst aber auch Muskelverspannungen bei viszeralem oder Tiefenschmerz. Sie äußert sich weiterhin als psychomotorische Komponente in Schmerzmimik oder weiterem Schmerzverhalten. Alle vier Schmerzdimensionen fließen in die simultan ablaufende Schmerzbewertung als fünfte, *kognitive Komponente* ein, die ihrerseits wiederum als „Gesamteinschätzung des aktuellen Schmerzes“ (Birbaumer & Schmidt, 2006, S. 345) Einfluss auf die vier vorgenannten Anteile ausübt.

Die Darstellungen der vorliegenden Arbeit orientieren sich an der Differenzierung in drei Schmerzdimensionen, wie sie unter anderem von Treede (2006, s. o.) vertreten wird.

Kortikale Strukturen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, können den eben beschriebenen Schmerzkomponenten zugeordnet werden. Doch wie bereits im Exkurs „Schmerzmatrix“ eingangs dieses Abschnitts (S. 13) angedeutet, besteht ein „konzeptionelles Problem“ bezüglich kortikaler Strukturen und ihrer neurologischen Funktionen (Casey & Tran, 2006, S. 159). Es existieren zwei gegensätzliche Sichtweisen, was insbesondere in einem Darstellungsproblem resultiert. Das eine Konzept ordnet anatomisch abgrenzbaren Hirnarealen psychologische und verhaltensbezogene Funktionen zu („labeled lines“); wie erwähnt, konnte jedoch bisher kein eigenständiger Schmerzkortex identifiziert werden. Das andere Konzept postuliert simultane Aktivität verschiedener Strukturen („Populationskodierung“), die somit gemeinsam an bestimmten Funktionen beteiligt sind. Zum Zweck der übersichtlichen Darstellung werden die einzelnen schmerzrelevanten Hirnareale im nächsten Kapitel (2.2.2.3 Strukturen der Schmerzwahrnehmung) ausführlich beschrieben und dort den genannten funktionellen Schmerzkomponenten zugeordnet. Zuvor sei an dieser Stelle auf eine weitere, von Casey & Tran (2006) zusätzlich vorgenommene, temporale Differenzierung der Schmerzverarbeitungsfunktionen in *Identifikation*, *Wiedererkennen* und *Evaluation* Bezug genommen. Dabei überlappen Strukturen und funktionale Komponenten nicht nur auf zeitlicher Ebene. Teilweise übernehmen einzelne Hirnregionen Aufgaben in mehreren Bereichen. Über die Zeit variiert zudem das jeweilige Ausmaß der Aktivität. An der frühen Identifikation (*early identification*) von Schmerzreizen sind vor allem diejenigen Areale beteiligt, die eine sensorisch-diskriminative Funktion erfüllen. Bei der Wiedererkennung nozizeptiver Signale und Einleitung sofortiger Reaktionen (*recognition and immediate reaction*) sind im Grunde alle kortikalen „Schmerzareale“ involviert. Kortikale Areale, deren Funktionen der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente zuzuordnen sind, tragen zur Bewertung und zu (langfristigem) Verhalten (*evaluation and sustained behavior*) bei, ebenso wie Gebiete mit kognitiv-evaluativen Funktionen. Tabelle 2-1 (S.17) gibt zunächst einen Überblick über das Ausmaß der Beteiligung unterschiedlicher Hirnareale an den verschiedenen Funktionen der nozizeptiven Informationsverarbeitung unter Berücksichtigung temporaler Aspekte. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, rechnen Casey & Tran (2006) neben den bisher genannten Hirngebieten auch den OFC, den Hippocampus (Hip) sowie den Entorhinalen Kortex (Ento) mit zu den Hirnregionen der Schmerzverarbeitung. Amygdala und Thalamus werden in ihrem Schema nicht berücksichtigt, stattdessen der mediale (MPFC) und dorsolaterale (DLPFC) Präfrontalkortex. Statt des PPC rechnen sie übergreifender den Inferioren Parietallappen (IPL), welcher den PPC inkludiert, zur Schmerzmatrix und statt des SMA erachten sie eher den prämotorischen Kortex (PMC) als

schmerzrelevant. Des Weiteren differenzieren die Autoren konsequent zwischen anteriorem (ACC) und posteriorem Cingulum (PCC).

Tab. 2-1: Funktion verschiedener Hirnregionen im Rahmen der Schmerzverarbeitung

(modifiziert; nach Casey & Tran (2006, S. 163, Fig. 12.2))

cortical structure	early identification (milliseconds)	recognition and immediate reaction (seconds - minutes)	evaluation and sustained behavior (hours - years)
S1	+++	++	+
S2	+++	++	+
AI	+++	++	+
PI	+	+++	++
PMC	+	+++	++
IPL	+	+++	++
ACC	+++	+++	+++
PCC	+++	+++	+++
OFC	+	++	+++
MPFC	+	++	+++
Hip/Ento	+	++	+++
DLPFC	+	++	+++

S1/S2: Primärer/Sekundärer somatosensorischer Kortex; **AI/PI:** Anteriore/Posteriore Insel; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **IPL:** Inferiörer Parietallappen; **ACC/PCC:** Anteriores/Posteriore Cingulum; **OFC:** Orbitofrontalkortex; **MPFC:** Medialer Präfrontalkortex; **Hip/Ento:** Hippocampus/Entorhinaler Kortex; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex.

2.2.2.3 Strukturen der Schmerzwahrnehmung

Im Folgenden soll detailliert auf die einzelnen an der Schmerzverarbeitung beteiligten Gebiete eingegangen werden. Der Schwerpunkt liegt dabei auf kortikalen Arealen. Es werden Befunde aus elektrophysiologischen, bildgebenden und Läsionsstudien referiert. Die Abfolge der Darstellung orientiert sich dabei an der von Casey & Tran (2006) postulierten temporalen Unterscheidung. Sofern nicht anders gekennzeichnet wird hier auch inhaltlich überwiegend den Ausführungen dieser beiden Autoren im *Handbook of Clinical Neurology* gefolgt.

Frühe Identifikation

Primärer somatosensorischer Kortex (S1)

S1, bestehend aus den Brodmann-Arealen (BA) 1, 2, 3a und 3b im postzentralen Gyrus, ist nachweislich für die Identifikation nozizeptiver Stimuli bezüglich zeitlich-räumlicher und intensitätsbezogener Eigenschaften verantwortlich (sensorisch-diskriminative Schmerzdimension). Allerdings gilt dies wohl nur für den akuten Schmerz. Verletzungen postzentraler und posterior-parietaler Regionen führen zwar zu Einschränkungen der taktilen und kinästhetisch-diskriminativen Funktionen. Schmerz- und Temperaturwahrnehmung werden

jedoch nicht beeinträchtigt. S1 scheint somit nicht für die sensorisch-diskriminative Verarbeitung chronischer Schmerzen relevant zu sein.

Elektrophysiologische Studien an Menschen zeigten, dass frühe nozizeptive Informationen nahezu zeitgleich in S1 und S2, AI und dem rostralen Bereich des ACC eintreffen.

Auch funktionelle Bildgebungsmethoden unterstützen die Annahme, dass S1 an der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzverarbeitung beteiligt ist. Casey & Tran (2006) verweisen zum Beispiel auf eine Arbeit von Gelnar und Kollegen (1999), die in Reaktion auf nozizeptive Reize vor allem Aktivität in Area 1 des somatosensorischen Kortex fanden.

Peyron, Laurent & Garcia-Larreal (2000) betonen in einem Review bildgebender Studien zur Erforschung von Schmerz, dass – auch für akuten Schmerz untersucht an Gesunden – aufgrund inkonsistenter Ergebnisse keine definitiven Schlüsse gezogen werden können. So zitieren sie verschiedene Arbeiten, in denen dieselbe Stimulusintensität unabhängig von der subjektiven Schmerzwahrnehmung mal zu S1-Aktivierung führte und mal nicht.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass S1-Neurone generell an den frühesten Prozessen diskriminativer Verarbeitungsaspekte sensorischer Wahrnehmung beteiligt sind, was Schmerz einschließt.

Sekundärer somatosensorischer Kortex (S2)

S2 mit Sitz im posterior-parietalen Operculum, oberhalb der Sylvianischen Fissur und in Angrenzung zur PI, „entspricht den Brodmann-Arealen 40 und 43“ (Graf von Keyserlink, 2006, S. 5) und erhält vorrangig Input vom spinothalamischen Trakt. S2 projiziert über die Insel zu limbischen Strukturen wie dem Cingulum, dem medial-präfrontalen und orbital-frontalen Kortex. Läsionen in S2 gingen mit einer Erhöhung der mechanischen und thermalen Schmerzschwelle einher (Greenspan et al., 1999, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 165).

In elektroenzephalografischen (Elektroenzephalografie, EEG) und magnetenzephalografischen (Magnetenzephalografie, MEG) Studien am Menschen konnten wiederholt S2-Aktivierungen etwa 150-200 ms nach nozizeptiver Stimulation nachgewiesen werden, wobei die neuronale Aktivität länger als im S1-Kortex andauert. Es besteht Anlass zur Annahme, dass S2 sowohl taktile (nicht schmerzhaft elektrische) Reize als auch nozizeptive Stimuli (schmerzhaft Laserreize) verarbeitet.

In dem oben bereits erwähnten Review von Peyron und Kollegen (2000) konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden, ob neuronale Aktivität infolge schmerzhafter Stimulation im S2-Kortex oder der Insel oder beiden genannten Strukturen zu lokalisieren ist. Prinzipiell

findet sich in bildgebenden Studien sehr häufig Aktivität in einem großen Gebiet im Bereich von S2 und Insel, es sei jedoch schwierig, die Aktivierungen der genannten anatomischen Regionen abzugrenzen. Darum schlagen die Autoren der Arbeitsgruppe um Peyron vor, den Begriff *operculoinsularer Kortex* (OIC) als Sitz neuronaler Antworten aus der S2- und Insel-Region zu nutzen (Peyron et al., 2002). Im Gegensatz dazu betrachten andere Autoren diese Areale als eigenständige, „unabhängige Generatoren“ neuronaler Aktivität infolge schmerzhafter Reizung (Frot & Maugiere, 2003, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 166).

Obwohl S2 sowohl taktile als auch schmerzhaft Reizantworten integriert, scheint dieses Areal nicht zur räumlichen Diskrimination von Schmerz zu dienen, da eine weniger ausgeprägte somatotopische Organisation als in S1 besteht. Möglicherweise dient S2 vorrangig der Verteilung nozizeptiven Inputs an weitere kortikale Gebiete, in denen eine tiefere Analyse der Informationen erfolgt. Ein weiteres Indiz für eine Verteilungsfunktion ist auch, dass sowohl S2 als auch Insel infolge nicht nozizeptiver Stimuli aktiviert werden, woraus auf eine allgemein somatosensorische Integrationsfunktion des OIC geschlossen wird (Peyron et al., 2000).

Anteriore Insel (AI)

Die Insel (BA13) liegt rostral zum seitlichsten Punkt des zentralen Sulcus. Sie erhält Input aus dem entorhinalen Kortex und projiziert zu selbigem sowie zum ACC. Beobachtungen an Patienten mit Läsionen der Insel deuten darauf hin, dass dieses Gebiet trotz früher Aktivität infolge von Schmerzstimulation keine Bedeutung für die Diskrimination der Intensität von Schmerzreizen besitzt, was für die oben erwähnte mögliche Distributionsfunktion spricht. Dieses Areal ist vermutlich eher für die kognitiv-evaluative Schmerzkomponente relevant. So scheint die Insel eine wichtige Rolle für die Antizipation von Schmerz zu spielen, was durch die anatomische Verbindung zum entorhinalen Kortex gestützt wird. Zudem konnte mittels bildgebender Verfahren in der AI ein Aktivitätsanstieg während der Antizipation von Schmerz nachgewiesen werden, was außerdem mit der wahrgenommenen Schmerzintensität korreliert (Porro et al., 2002, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 166). Wiech und Kollegen (2010) fanden Hinweise auf eine integrative, Salienz verarbeitende Rolle der AI – zum einen aufgrund der anatomischen Lage mit starken Verbindungen zu anderen Hirnarealen und zum anderen aufgrund einer Prästimulus-Aktivierung für bedrohliche Reize.

In einigen klinischen Studien an Patienten mit neuropathischen Schmerzen wurden mittels eines Allodynie-Paradigmas typische Aktivierungen infolge schmerzhafter Reizung in Tei-

len der Schmerzmatrix gefunden, unter anderem in AI (Peyron et al., 2000), was als Übereinstimmung zu Ergebnissen von Akutschmerz-Studien an gesunden Teilnehmern interpretiert wurde.

Cingulum

Das Cingulum ist Teil des limbischen Systems. Anatomisch besteht es nach Casey & Tran (2006) aus dem anterioren cingulären Kortex (anterior cingulate cortex, ACC) und einem posterioren Anteil (posterior cingulate cortex, PCC).

Bezüglich des ACC besteht die Vermutung, dieses Areal sei für die Enkodierung der Stimulusintensität (mit-)verantwortlich, da dies einerseits durch Ergebnisse tierexperimenteller Studien angedeutet und andererseits in humanen Einzelfallstudien eine Einschränkung der Intensitätswahrnehmung infolge Cingulotomie beobachtet worden ist. Jedoch habe eine Stimulusintensität kodierende Rolle des ACC in bildgebenden Studien bisher nicht nachgewiesen werden können (Casey & Tran, 2006). Peyron et al. (2000, S. 269) zitieren eine Arbeit von Craig aus dem Jahr 1996, bei der das ACC weder durch isolierte Wärme noch durch Kältestimuli aktiviert werden konnte, wohl aber bei einer Kombination der Reize. Peyron und Kollegen schlussfolgern daraus, dass ACC-Aktivität eher die subjektive Schmerzempfindung enkodiert als die tatsächliche Stimulusintensität. Läsionen des ACC führten bei chronischen Schmerzpatienten nach Cingulotomie zwar nur zu einer moderaten Verringerung der wahrgenommenen Schmerzintensität (siehe oben), jedoch zu einer deutlichen Reduktion des negativen Einflusses ihres Schmerzerlebens auf tägliche Aktivitäten und soziale Funktion (Cohen, 1999, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 167). Das ACC scheint somit der Enkodierung affektiv-emotionaler Reaktionen zu dienen (Jones, A. K. & Derbyshire, 1996; Rainville, 2002; Rainville, Duncan, Price, Carrier & Bushnell, 1997).

Vogt (2005) benennt vier strukturell und funktionell verschiedene Regionen des Cingulums, die teilweise in weitere Subregionen differenziert werden. So besteht das ACC aus dem so genannten pregenualen ACC (pACC) sowie einem subgenualen Anteil (sACC). Beide sind an der Verarbeitung emotionaler Informationen beteiligt. Das mittlere Cingulum (midcingulate cortex, MCC) wird eher mit kognitiven Schmerzaspekten assoziiert und unterteilt sich wiederum in einen anterioren und einen posterioren Bereich (aMCC, pMCC). Weitere Bestandteile des cingulären Kortex nach Vogt (2005) sind der posteriore cinguläre Kortex (PCC, siehe Kap. 2.2.2.2) sowie der retrospleniale Kortex (RSC), auf welche an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Die strikte Differenzierung nach Vogt konnte in anderen bildgebenden Studien nicht in aller Konsequenz bestätigt werden. Doch auch Peyron et al. (2000) betrachten eine so genannte mittlere ACC-Region,

insbesondere BA32, gemeinsam mit den posterior-parietalen und den präfrontalen Kortexen als Teil einer kognitiven „Aufmerksamkeitsmatrix“. Aktivität in BA32 wurde nur dann nachgewiesen, wenn sich Versuchspersonen (VP) auf dargebotene Reize konzentrieren sollten – völlig unabhängig davon, ob ein nozizeptiver oder nicht-nozizeptiver Stimulus vorlag. Darüber hinaus fand sich ein zweiter ACC-Bereich, BA24, dessen Aktivierung als Orientierungsreaktion beim plötzlichen Auftreten eines Schmerzreizes interpretiert wird.

Auch EEG-Studien zeigten Reaktionen infolge nozizeptiver Reizung innerhalb des rostralen und des mittleren Bereichs des ACC. Die Reaktionen traten innerhalb von 300 ms nach Laserhitzereizung auf. Das ACC wird nahezu simultan zu S1 und S2 aktiviert, was darauf hindeutet, dass die Analyse affektiver und kognitiver Aspekte nozizeptiver Information parallel zur Raum-Zeit- sowie Intensitätsanalysen stattfindet (Ploner, Gross, Timmermann & Schnitzler, 2002).

Nach Peyron et al. (2000) fanden sich bei Devinsky et al. (1995) sowie bei Picard & Strick (1996) Hinweise auf eine Beteiligung des ACC am motorischen Planen. Da infolge von Schmerzstimulation auch die Vorbereitung oder Hemmung motorischer Reaktionen angestoßen wird, könnte sich auch eine solche Reaktion in der immer wieder gefundenen ACC-Aktivität widerspiegeln.

Aktuell entsteht der Eindruck, dass die verschiedenen Teil-Regionen des ACC unterschiedliche Funktionen der Schmerzverarbeitung übernehmen. Dies ist womöglich auch der angewendeten Art der Datenanalyse zuzuschreiben. Betrachtet man nicht die maximale kortikale Antwort, sondern das gesamte aktivierte Gebiet, zeigen sich deutliche Überlappungen. Man kann zusammenfassend also durchaus die Behauptung stützen, dass das ACC ein multi-integratives, multi-funktionelles Hirnareal ist (Peyron et al., 2000).

Auch der PCC wird bereits sehr früh, etwa 200-250 ms nach Stimulation, aktiviert. Der posteriore Anteil des Cingulums soll an sensorischen und evaluativen Aspekten der Schmerzverarbeitung beteiligt sein: PCC-Aktivität zeigt sich insbesondere bei der Salienzbewertung längerer schmerzhafter Stimulationen (Casey & Tran, 2006).

Erkennen und sofortige Reaktion

Inferiorer Parietallappen (IPL)

Dieses Hirnareal schließt nach Casey & Tran (2006) sowohl das posterior-parietale Operculum als Sitz von S2 (siehe oben) als auch das BA40 ein. Es besitzt starke anatomische Verbindungen zu prämotorischen Gebieten. Läsionen des IPL haben Defizite im Erkennen nozizeptiver Reize und in der Reaktion darauf zur Folge. Bildgebende Studien

zeigten, dass der IPL insbesondere dann während Schmerzstimulationen aktiviert wird, wenn die Aufgabe einen Aufmerksamkeitsfokus auf den schmerzhaften Reiz erfordert. Casey & Tran (2006) schließen aus diesen Informationen, dass der IPL an Aufmerksamkeitsprozessen, welche für das Erkennen von und die Hinwendung zu schmerzhaften Reizen essentiell sind, beteiligt ist. Somit ist der IPL vor allem der kognitiv-evaluativen Schmerzdimension zuzuordnen.

Prämotorischer Kortex (PMC)

Viele Studien konnten Aktivität im PMC (BA06) während Schmerzerleben nachweisen. Es bestehen Verbindungen zwischen vorrangig somatosensorischen Assoziationsgebieten und dem dorsalen (dPMC) und ventralen (vPMC) prämotorischen Kortex, welche für die Schmerzverarbeitung von großer Bedeutung sind. So ist der vPMC für die Entwicklung einer internalen Bewegungsrepräsentation aus visuellen und somatosensorischen Informationen verantwortlich, während der dPMC vor allem in motorisches Planen involviert ist. Der PMC trägt somit sowohl zum Erkennen und Identifizieren (schmerzhafter) Stimuli bei als auch zur Entwicklung respektive zum Anstoß motorischer Reaktionen auf Reize. Damit ist der PMC wohl vordergründig an der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente beteiligt.

Einige Autoren (Birbaumer & Schmidt, 2006) differenzieren innerhalb des BA06 einen lateral gelegenen Teil, der als PMC bezeichnet wird, und einen medialen Abschnitt, das sogenannte supplementär-motorische Areal (SMA). Die gleichen Bezeichnungen werden in der vorliegenden Arbeit eingesetzt werden.

Mittlere und posteriore Insel

Während die AI (siehe oben) sehr früh durch nozizeptive Reize aktiviert wird, verlagert sich die insuläre Aktivität in mittlere und posteriore Bereiche, wenn die Stimulation etwa 40-45 s andauert: Aktivität in der mittleren und posterioren Insel folgt auf die Aktivierung von S1, S2 und AI und ist mit dem Erkennen der Intensität, der affektiven Qualität und der biologischen Bedeutsamkeit von schmerzhaften Reizen assoziiert.

Läsionen in PI führen zu einer erhöhten Schmerztoleranz, was Greenspan et al. (1999, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 169) im *cold pressor test* zeigen konnten. Übereinstimmend dazu belegten Davison und Schick schon 1935 (ebenfalls nach Casey & Tran, 2006, S. 169), dass Läsionen des parasyllvanischen Kortex zu Hypoalgesie führen.

Insgesamt kann die Insel als „Vermittler“ zwischen der diskriminativen Funktion der somatosensorischen Kortex und limbischen Strukturen, welche für die Verarbeitung affektiver Schmerzkomponenten zuständig sind, betrachtet werden.

Anteriores und posteriores Cingulum

Nach der temporalen Differenzierung sind sowohl anteriores als auch posteriores Cingulum an Verarbeitungsprozessen im Sekunden-bis-Minuten-Bereich (Erkennen, Bewerten, Reagieren) beteiligt. Auf konkretere funktionelle Eigenschaften wurde bereits im Einzelnen eingegangen (siehe Abschnitt *Frühe Identifikation*).

Evaluation und langfristiges Verhalten

Anteriores Cingulum (ACC)

Auch für die affektive Evaluation von Schmerzreizen und für langfristiges Verhalten hat das ACC durchaus Bedeutung. So resultieren ACC-Läsionen in einer Abmilderung der affektiven Schmerzkomponente. Gleichzeitig zeigen Betroffene Aufmerksamkeitsschwächen sowie abgeschwächte Verhaltensreaktionen (möglicherweise in Form reduzierten Vermeidungsverhaltens).

Medialer Präfrontalkortex (MPFC)

Der MPFC besteht aus dem medialen Anteil des BA09 sowie BA10 und BA11. Einige Studien zeigten Aktivierungen des MPFC während experimentell erzeugter somatischer oder viszeraler Schmerzen. Wahrscheinlich ist das Gebiet an der Langzeitbewertung des emotionalen Einflusses von Schmerz beteiligt. Somit kann dieses Gebiet des Präfrontalkortex sowohl der affektiv-motivationalen als auch der kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente angerechnet werden.

Orbitofrontaler Kortex (OFC)

Der OFC besteht nach Brodmann aus den BA10, 11 und 47 (Kringelbach, 2005; Kringelbach & Rolls, 2004). Da BA10 auch als Teil des MPFC gilt, wird es in der vorliegenden Arbeit nicht dem OFC zugerechnet. Weitere Ausführungen zur Neuroanatomie des OFC beim Menschen (aber auch bei Primaten) können den genannten Literaturstellen entnommen werden.

Nach Casey & Tran (2006) besitzt der OFC direkte Efferenzen zum Hypothalamus, zur Amygdala und zum PAG. Bildgebende Studien zeigten OFC-Aktivierungen während expe-

rimenteller Hitzestimulation, viszeraler Stimulation und während simulierter Schmerzzustände. Das Gebiet scheint generell wesentlich am Erkennen emotionaler Zustände beteiligt zu sein. Läsionen des OFC führen zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit, Schmerz als primären Verstärker zu erkennen, was wiederum maladaptives Verhalten respektive unangemessene emotionale Reaktionen auf Verletzungen nach sich zieht (Kringelbach & Rolls, 2004, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 170). Funktionell ist der OFC somit am ehesten der kognitiven Schmerzkomponente zuzuordnen.

Dorsolateraler Präfrontalkortex (DLPFC)

Gemeinsam mit medialen präfrontalen Gebieten und dem BA40 im IPL ist der DLPFC (lateral Anteil des BA9, BA46) an Aufmerksamkeits- und exekutiven Funktionen beteiligt. Insbesondere während Aufmerksamkeitsanforderungen zeigte sich in Studien DLPFC-Aktivität (Casey & Tran, 2006).

Viele bildgebende Untersuchungen wiesen neuronale Aktivität des DLPFC während Schmerz nach (Peyron et al., 2000). Dabei korrelierten hohe Aktivierungen im DLPFC mit einer Reduktion des durch den Schmerz verursachten unangenehmen Gefühls (Lorenz et., 2002, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 170).

Weiterhin scheint der DLPFC auch Placebo-Analgesie zu vermitteln, denn die Intensität der DLPFC-Aktivität korreliert mit dem Ausmaß der Schmerzverringerung in der Placebo-Bedingung (Wager et al., 2004, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 171; Wiech et al., 2006, dazu siehe auch Kap. 2.2.2.4).

Der DLPFC scheint somit sowohl die affektive als auch die kognitive Schmerzdimension zu vertreten. Ergänzend soll darauf hingewiesen werden, dass der DLPFC anatomisch im Allgemeinen vom ventrolateralen PFC (VLPFC; laterale Anteile von BA44, BA, 45 und BA47) und vom anterioren PFC (aPFC, frontopolar gelegenes BA10) abgegrenzt wird (Fletcher & Henson, 2001, zitiert nach Goethals, Audenaert, Van de Wiele & Dierckx, 2004, S. 408; Ramnani & Owen, 2004).

Hippocampus (Hip) und entorhinaler Kortex (Ento)

Der Hippocampus und der entorhinale Kortex (BA28, BA34) sind Teil eines Netzwerkes, welches auch den DLPFC einschließt, und welches für das Enkodieren, Speichern und Abrufen polymodaler sensorischer Information verantwortlich ist.

Aktivierung und Deaktivierung des Hippocampus und des entorhinalen Kortex wurden nur in bildgebenden Studien beobachtet, in denen die Stimulusintensität während der Scans

zunahm oder wenn die schmerzhaft Stimulation unerwartet war (Derbyshire et al., 1997 und Ploghaus et al., 2000, zitiert nach Casey & Tran, 2006, S. 171).

Beide Strukturen sind für die Verarbeitung der Schmerzerfahrung basierend auf dem emotionalen Zustand, der Erwartung und der früheren Erfahrung verantwortlich.

Zusammenfassung

Die Erkenntnisse über die Bedeutung des Kortex für die Schmerzwahrnehmung sind seit der Entwicklung nicht invasiver bildgebender Verfahren enorm gewachsen. Viele kortikale und subkortikale Strukturen sind an der Verarbeitung nozizeptiven Inputs beteiligt. „Schmerzverarbeitung“ geschieht also in Netzwerken.

In der Literatur werden kortikale Netzwerke für akuten und für chronischen Schmerz berichtet. Die bisherigen Darstellungen der vorliegenden Arbeit orientieren sich vorrangig an Studien zur Untersuchung akuten Schmerzes. Die Übersichtsarbeit von Peyron und Kollegen (2000) ergibt eine gemeinsame Aktivierung von Insel und S2 (OIC) als am häufigsten aktivierte Struktur in Studien, gefolgt von ACC, Thalamus und S1. Einige Jahre später benennt Apkarian Insel und ACC als häufigste aktivierte kortikale Strukturen, Thalamus und Basalganglien (BG) als am häufigsten aktivierte subkortikale Strukturen (Apkarian, 2008). Der Autor verweist in diesem Zusammenhang darauf, dass hier offensichtlich Pfade außerhalb des spinothalamischen Traktes (siehe Kap. 2.2.2.1) involviert sein müssen, denn zumindest die BG sind nicht durch selbigen innerviert. Neben den eben genannten Gebieten führt akuter Schmerz zu Aktivität in weiteren Hirnstrukturen. Die wichtigsten sind die somatosensorischen Kortizes (S1, S2), die lateralen Präfrontalkortizes (LPFC) und die posterioren Parietalkortizes (PPC) sowie das Cerebellum. Auch Hirnstammstrukturen, die ins absteigende schmerzmodulierende System (siehe Kap. 2.2.2.4) eingebunden sind, wie zum Beispiel das PAG oder der Nucleus parabrachialis, werden im Rahmen von Schmerz-antizipation und -wahrnehmung aktiviert (Apkarian, 2008).

Die bildgebende Forschung wurde lange Zeit von Studien beherrscht, in denen akuter Schmerz anhand experimenteller, klinisch kaum relevanter Stimuli untersucht wurde (May, 2007). Diese am Akutschmerz und vornehmlich an Gesunden gewonnenen Erkenntnisse stellen eine wichtige Grundlage für die weitere Erforschung der Schmerzmatrix sowie für die Ergründung ihrer Bedeutung für klinische, chronische Schmerzsyndrome dar. In den letzten Jahren konnten diesbezüglich deutliche Fortschritte gemacht werden. Inzwischen weiß man, dass chronische Schmerzen zu Abweichungen von der vom Akutschmerz bekannten Schmerzmatrix führen. Es existieren durchaus auch deutliche Überlappungen, doch einzelne Gebiete werden „anders“ oder zusätzlich aktiviert. Eine Ursache solch modi-

fizierter kortikaler Aktivierungen ist zum Beispiel in der neuronalen Plastizität zu suchen, die in Kapitel 2.3 erläutert wird. Zuvor werden die Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation vorgestellt, deren Störung ebenfalls einen Chronifizierungsfaktor von Schmerzen darstellen kann.

2.2.2.4 Endogene Schmerzmodulation

Wie bereits im Kapitel 2.1 angeklungen ist, ist die Schmerzempfindung nicht nur interindividuell, sondern auch intraindividuell höchst variabel, denn sowohl kognitive (Erwartungen, Vorerfahrungen) als auch emotionale Faktoren (Stimmung) beeinflussen die aktuelle Schmerzwahrnehmung. Zurückzuführen ist diese Modulation von Schmerz auf die Existenz des sogenannten *deszendierenden (absteigenden) schmerzmodulierenden Systems* (Somborski & Bingel, 2010). Reynolds (zitiert nach Apkarian et al., 2009, S. 92) entdeckte dieses bereits 1969 in seinen Studien zur *stimulationsinduzierten Analgesie* am PAG.

Anteile endogener Schmerzmodulation

Anatomisch nimmt das bereits erwähnte PAG eine Schlüsselrolle innerhalb des absteigenden schmerzmodulierenden Systems ein. Weitere wichtige Knotenpunkte absteigender Bahnen sind der *Nucleus raphe magnus* (NRM) in der *rostralen ventromedialen Medulla* (RVM) (Birbaumer & Schmidt, 2006; Somborski & Bingel, 2010), nach Birbaumer & Schmidt (2006) auch der *Nucleus coeruleus* sowie der *Nucleus paragigantocellularis*. Von diesen Zentren ausgehend ziehen *absteigende Schmerzpfade* Richtung Rückenmark und modulieren die Schmerzerfahrung durch *endogene Neurotransmitter*.

Weiterhin zählen neben den spezifischen Hirnstammgebieten auch kortikale Areale im cingulofrontalen Bereich (ACC, lateraler und medialer PFC) sowie subkortikale Areale wie die Amygdala zu den Bestandteilen des schmerzmodulierenden Netzwerks (Somborski & Bingel, 2010).

Wirkmechanismen

Wie oben bereits angedeutet, wird endogene Schmerzhemmung erstens über Neurotransmitter vermittelt. Große Bedeutung kommt dabei dem *endogenen Opiatsystem* zu. Nach Jones et al. (2003) befinden sich die meisten Opioid-Rezeptoren im medialen Schmerzsystem, vor allem im pACC und in medialen Thalamusgebieten. Weiterhin existieren *nicht-opiatabhängige Neurotransmittersysteme* der Schmerzmodulation (Katecholamine, Peptide) (AAPM, 2005).

Ein zweiter Mechanismus ist die *elektrische Reizung* des Gehirns respektive bestimmter Areale wie des PAGs, was durch Aktivierung absteigender Bahnen zu einer Inhibition der Weiterleitung nozizeptiver Informationen auf Rückenmarksebene und so zu *stimulations-induzierter Analgesie* (Elektronarkose) führt. Dieses Prinzip findet teilweise im Rahmen der *transkutanen elektrischen Nervenstimulation* (TENS) therapeutische Anwendung (Deutsche Schmerzhilfe, 2010).

„Höhere“, kognitiv vermittelte Schmerzmodulation – also der Einfluss von Erwartungen, Erfahrungen und Stimmung – wird, drittens, vermutlich über die *Rekrutierung cingulofrontaler Hirnareale* angestoßen. So kommt es im Rahmen von Placeboanalgesie aber auch bei Ablenkung vom Schmerz zu einer Aktivierung des rostralen ACC (entspricht sACC nach Vogt, 2005) sowie einer verstärkten Kopplung zwischen diesem und dem PAG. Offensichtlich gilt dieser Mechanismus auch als neuronale Grundlage der Opiatanalgesie (Somborski & Bingel, 2010). Ein weiterer kortikaler Mechanismus endogener Schmerzmodulation besteht in der Aktivierung des lateralen PFC. So zeigten Wiech und Kollegen (2006) höhere Aktivierungen im ACC und lateralen PFC bezüglich selbst kontrollierter Schmerzen verglichen mit extern kontrollierten Schmerzreizen (Gefühl der wahrgenommenen Kontrolle über den Schmerz als kognitiver Einflussfaktor). Das Ausmaß der Aktivierungen korrelierte dabei negativ mit der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität. Affektiv-emotionale Einflüsse werden dagegen eher über den MPFC vermittelt, wie in einer Studie von Schweinhardt et al. (2008) bei RA-Patienten gezeigt wurde (eine detailliertere Darstellung dazu ist in Kap. 2.4.2 zu finden).

Die Wirkung schmerzlindernder Einflüsse schlägt sich nicht nur in Form einer verringerten wahrgenommenen Schmerzintensität nieder, sondern zeigt sich auch in bildgebenden Studien als reduzierte Aktivität in Arealen der Schmerzmatrix, wie Somborski & Bingel (2010) in ihrer Übersichtsarbeit festhalten. Beispielhaft sei an dieser Stelle eine Arbeit von Koyama et al. (2005) zur Manipulation der Schmerzerwartung erwähnt, in der die Erwartung verringerten Schmerzes nicht nur die empfundene Schmerzintensität, sondern gleichzeitig die zerebralen Aktivierungen in S1, Insel und ACC reduzierte. Schmerzmodulation ist natürlich auch in Form einer Intensivierung möglich. Somborski & Bingel (2010) verweisen in diesem Zusammenhang auf Ploghaus et al. (2001), die im Rahmen antizipatorischer Angst eine Zunahme der Schmerzintensität assoziiert mit verstärkten Aktivierungen im enthorinalen Kortex beobachten konnten.

Das schmerzmodulierende System hat sowohl pro- als auch antinozizeptive Komponenten, die sich gewöhnlich im Gleichgewicht befinden. Ein Ungleichgewicht wird als Ursprung für chronische Schmerzstörungen vermutet (Somborski & Bingel, 2010). So konnten Jen-

sen und Kollegen (2009) bei Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu Gesunden bei ähnlicher Aktivierung affektiver und sensorischer Areale eine verringerte Aktivität im rostralen ACC und im Hirnstamm infolge Schmerzstimulation zeigen, was eine gestörte Funktion des absteigenden schmerzmodulierenden Systems nahe legen könnte. Alternativ wird an Stelle einer allgemeinen Dysfunktion eine durch psychologische Einflussfaktoren (wie etwa Katastrophisieren, Angst) gestörte Aktivierung des deszendierenden Schmerzsystems diskutiert (Somborski & Bingel, 2010).

2.3 Neuroplastizität und kortikale Reorganisation bei Schmerz

Pathologische Einflüsse (Entzündungen, Verletzungen) können neuronale Veränderungen nach sich ziehen. Je nach Lokalisation des Geschehens spricht man zum Einen von *peripherer Sensitivierung*, die am Nozizeptor infolge anhaltender Erregung der betroffenen Nervenfasern erfolgt und zum Anderen von *zentraler Sensitivierung* auf spinaler oder höherer Ebene. Sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen der Sensitivierung werden unter dem Oberbegriff *Neuroplastizität* subsumiert. In diesem Kapitel werden die genannten Begriffe kurz beschrieben (Kap. 2.3.1). Für einen ausführlichen Einblick sei zum Beispiel auf die Übersichtsarbeit von Henningsen & Ende-Henningsen (1999) verwiesen. Im Anschluss werden wichtige Befunde zum Phänomen der kortikalen Reorganisation im Rahmen von Schmerzerkrankungen vorgestellt (Kap. 2.3.2). Auf Befunde in Zusammenhang mit der RA wird an dieser Stelle bewusst verzichtet – diese werden in Kapitel 2.4.2 gesondert dargestellt.

2.3.1 Begriffsklärung

Neuroplastizität

„Als Plastizität des Nervensystems wird seine Fähigkeit beschrieben, in Reaktion auf funktionelle und morphologische Veränderungen modifizierte Organisationsstrukturen zu entwickeln.“

(Henningsen & Ende-Henningsen, 1999, S. 29)

Neuroplastizität muss als multifaktorielles Geschehen mehrerer Mechanismen verstanden werden: neuroanatomische, neurophysiologische, neurochemische, synaptische und rezeptor-spezifische Veränderungen sind neuroplastische Vorgänge.

Periphere und zentrale Sensitivierung

Das übliche Antwortverhalten von Nozizeptoren in der Peripherie kann sich ändern, wenn pathologische Umstände lang genug aufrecht erhalten werden. Veränderungen können sich auf die neuronale Struktur, die Konnektivität oder die Lebensdauer der Zellen beziehen und manifestieren sich als *Hyperalgesie* oder *Allodynie* (AAPM, 2005). Neuroplastische Änderungen am Nozizeptor können beispielsweise durch wiederholte Stimulation oder durch eine veränderte chemische Umgebung hervorgerufen werden. Ein verstärkter Kontakt der nozizeptiven Nervenendigung mit Entzündungsmediatoren wie *Prostaglandin E₂* (PGE₂), *Serotonin* (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) oder *Bradykinin* hat sensitivierende Effekte zur Folge. So wird die Transduktionsschwelle gesenkt, was zu einer erhöhten Erregbarkeit der Zellmembran führt. Das Ausmaß an Depolarisation, welches zur Entstehung eines Aktionspotenzials notwendig ist, wird somit geringer (AAPM, 2005). Selbst unterschwellige Stimuli, die für gewöhnlich keine Schmerzempfindung auslösen, können nun Schmerzen hervorrufen.

Die Aktivierung so genannter *schlafender Nozizeptoren* stellt einen peripheren Sensitivierungsmechanismus dar.

Sie werden erst durch eine vorliegende Gewebeschädigung – zum Beispiel auch durch Entzündungsprozesse – aktiviert und reagieren dann sogar auf nicht noxische Reize. [...] ‚Schlafende‘ Nozizeptoren befinden sich nicht nur in der Haut, sondern ebenso in den Gelenken (Schaible und Schmidt, 1988, zitiert nach Treede (2001, S. 42)). Hier stellen sie wie die ‚gewöhnlichen‘ Nozizeptoren etwa ein Drittel aller vorhandenen Afferenzen (Treede, 2001) und könnten somit im Rahmen einer *Sensibilisierung* bei Entzündung einen erheblichen Anteil zum Schmerzgeschehen bei Rheumatoider Arthritis beitragen (Neumer, 2006, S. 7).

Eine wichtige Rolle im Rahmen zentraler Sensitivierung spielt der *N-methyl-D-aspartate-Rezeptor* (NMDA-Rezeptor), dessen Aktivität mit einem auf spinaler Ebene auftretenden Phänomen namens *Wind-up* (siehe Exkurs: Zentrale nozizeptive Neurone, S. 7) assoziiert wird. Dieses entsteht durch Magnesiumabbau infolge sukzessiver Depolarisationen am NMDA-Rezeptor, was wiederum Kalziumeinfluss in die Zelle ermöglicht. Kalzium aktiviert Proteinkinasen, welche zur Bildung von Rezeptoren und Ionenkanälen in zentralen Neuronen anregen. Derartig wird die Nozizeptorantwort auf Stimuli verstärkt (AAPM, 2005). Zentrale Sensitivierung ist jedoch nicht ausschließlich Folge von Veränderungen am NMDA-Rezeptor, sondern kann auch durch *synaptische Reorganisation* (Langzeitpotenzierung, Langzeitdepression) im Hinterhorn oder durch den Verlust endogener hem-

mender Mechanismen (*Disinhibition*) hervorgerufen und aufrechterhalten werden. Letzteres resultiert aus der Herabregulation bestimmter Transmitter und Rezeptoren, die normalerweise im Hinterhorn vorkommen.

Ein weiterer zentraler Sensitivierungsprozess ist die *kortikale Reorganisation*, beispielsweise durch *Sprouting* (Aussprossung von Nervenzellen) und *Unmasking* (Aktivierung bisher funktionell inaktiver Verbindungen). Insbesondere Unmasking wird für die Größenverschiebung rezeptiver Felder infolge eines veränderten sensorischen Inputs, sei es durch periphere Läsionen oder durch Training, verantwortlich gemacht. Sprouting scheint dagegen peripher eine größere Rolle zu spielen als auf zentraler Ebene (Henningsen & Ende-Henningsen, 1999). Auch *neurotrophe Faktoren*, die das Nervenwachstum fördern, wie *nerve growth factor* (NGF) oder *brain-derived neurotrophic growth factor* (BDNF) sind an Sensitivierungsprozessen beteiligt.

Ursache chronischer Schmerzen?

Wie bereits im Abschnitt 2.2.2.3 angedeutet, werden neuroplastische Veränderungen als Ursache chronischer Schmerzsyndrome diskutiert. Sowohl periphere als auch zentrale Sensitivierungsprozesse können zur Chronifizierung von Schmerzen beitragen.

Mechanismen der Chronifizierung auf kortikaler Ebene sind nach Maihöfner, Nickel & Seifert (2010):

- funktionelle kortikale Reorganisation (siehe oben) und maladaptive Neuroplastizität,
- Aktivitätszunahme in primär nozizeptiven Arealen,
- Rekrutierung neuer Areale,
- Veränderungen der endogenen Schmerzmodulation,
- Veränderungen der Neurochemie und
- strukturelle Kortexveränderungen.

Insbesondere auf die drei erstgenannten Prozesse wird in der vorliegenden Arbeit Bezug genommen. Ein bekanntes und bisher gut erforschtes Beispiel chronischen Schmerzes ist der Phantomschmerz. Auf dieses und weitere chronische Schmerzsyndrome wird im nachfolgenden Kapitel näher eingegangen.

2.3.2 Chronische Schmerzsyndrome – Befunde funktioneller Bildgebungsstudien

Funktionelle kortikale Reorganisation

Nach Amputationen treten sehr häufig Phantomphänomene (Gefühl des Vorhandenseins der amputierten Extremität, Missempfindungen in selbiger) auf. Bei etwa 50-80 % der Amputationspatienten äußern sich diese Phänomene in Form von *Phantomschmerzen*. Pe-

riphäre Mechanismen, jedoch vor allem kortikale, in diesem Falle maladaptive Reorganisationsprozesse werden dafür verantwortlich gemacht. So kommt es beispielsweise zur Invasion (*shift*) benachbarter kortikaler Repräsentationsareale in das nach der Amputation deafferenzierte Areal im somatosensorischen (und auch im motorischen) Kortex. Input aus den benachbarten Regionen erregt somit auch die deafferenzierten Neurone – Phantomsensationen, gegebenenfalls Schmerzen, im nunmehr nicht vorhandenen Körperteil sind die Folge. Das Ausmaß der Verschiebung der Repräsentationszonen ist dabei stark mit der Intensität der Phantomschmerzen korreliert (Flor, 2002; Maihöfner et al., 2010). Die maladaptiven Prozesse sind teilweise modifizierbar: so führt *Diskriminationstraining* am Stumpf oder die Anwendung *myoelektrischer Prothesen* zu reduziertem Phantomschmerz (Dietrich, Miltner, Hofmann & Weiss, 2009; Weiss et al., 2010), offensichtlich vermittelt über eine Reduktion (Umkehr) der kortikalen Reorganisation (Flor, Denke, Schaefer & Grusser, 2001; Flor, Nikolajsen & Staehelin Jensen, 2006; Walter-Walsh, 2008).

Wie Maihöfner und Kollegen (2010) betonen, sind kortikale Reorganisationsprozesse auch bei anderen dauerhaften Schmerzzuständen beobachtet worden: eine Arbeitsgruppe um Flor zeigte bei Patienten mit *chronischen Rückenschmerzen* wiederholt verstärkte Aktivierungen in S1 infolge taktiler Stimulation der betroffenen Rückenpartie sowie eine Vergrößerung des entsprechenden Repräsentationsareals. Ähnliches gilt für das *Komplex-regionale Schmerzsyndrom* (complex regional pain syndrome, CRPS). Hier ist allerdings die kortikale Handrepräsentation in S1 kontralateral zum CRPS-Arm betroffenen: sie ist verkleinert und in Richtung Lippe verschoben. Die veränderte S1-Organisation beim akuten CRPS ist im Rahmen einer erfolgreichen Therapie reversibel.

Beim *Karpaltunnelsyndrom* konnten ebenfalls vergrößerte S1-Repräsentationen der betroffenen Finger (*digiti zwei und drei*) festgestellt werden. Das Ausmaß der Reorganisation korrelierte auch hier mit der wahrgenommenen Schmerzintensität, zudem zeigten sich die Prozesse im Rahmen einer erfolgreichen Behandlung umkehrbar (Maihöfner et al., 2010).

Aktivitätszunahme

Viel Wissen zur Beschreibung der zentralen Schmerzverarbeitung wurde im Rahmen experimenteller Studien an gesunden Probanden gewonnen. Im Laufe der letzten Jahre rückten jedoch mehr und mehr klinisch bedeutsame Schmerzstudien, durchgeführt an Patientens Stichproben, in den Fokus der Forschung. Eine Reihe von Untersuchungen widmete sich intensiv der Frage, inwiefern chronische Schmerzerkrankungen zu Veränderungen der Schmerzmatrix führen. Diese Untersuchungen an chronischen Schmerzpatienten deuten darauf hin, dass nicht nur die zentrale Repräsentation von Schmerz von der üblichen

Schmerzmatrix verschieden sein kann, sondern auch das Ausmaß kortikaler Aktivität in schmerzrelevanten Gebieten. So konnte bei Patienten mit *neuropathischen Schmerzen* im Rahmen einer Positronenemissionstomografie-(PET)-Studie zu *Spontanschmerz* eine Aktivitätszunahme (verstärkter regionaler zerebraler Blutfluss, *regional cerebral blood flow* (rCBF)) in der Insel, im ACC, im PPC und im PFC, jedoch nicht in den somatosensorischen Kortizes gezeigt werden. Bei *evozierten Schmerzen* ergab sich ein etwas anderes Aktivierungsmuster: es wurden überwiegend Aktivierungen im lateralen Schmerzsystem (am konsistentesten in S1) beobachtet, jedoch keine Aktivierungen im ACC. Es ist noch offen, weshalb sich bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen bei provozierten Schmerzen keine Aktivierungen im ACC zeigen – einem Areal, welches in experimentellen Schmerzstudien an Gesunden regelmäßig aktiviert war. In wenigen anderen Arbeiten wurden dagegen ACC-Aktivierungen bei Patienten mit peripherer Nervenläsion und bei CRPS-Patienten gefunden (Maihöfner et al., 2010).

Darüber hinaus gibt es einige Hinweise auf eine veränderte *resting state activity* infolge chronischer Schmerzen. Der *resting state* repräsentiert den Hirnzustand einer wachen Person, die weder sensorische, noch motorische oder intellektuelle Tätigkeit ausübt. Typische *rest-state-Areale* sind der MPFC, Precuneus und Hippocampus. Sie zeigen oft Deaktivierungen während kognitiver Aufgaben und gelten als bedeutend für die Zuwendung zu Umweltreizen oder für die Aktivierung von Wissen in Vorbereitung von Aktivitäten. In einer Studie von Apkarian und Kollegen (2009) zum *chronischen Rückenschmerz* (chronic back pain, CBP) zeigte sich während einer kognitiven Aufgabe eine geringere Deaktivierung des MPFC in der Patientengruppe verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, obwohl beide Gruppen die kognitive Aufgabe mit gleicher Leistung absolvierten. Die Autoren schlussfolgern, dass diese geringere Deaktivierung im Grunde auf eine anhaltende Überaktivierung des MPFC infolge der spontanen klinischen Schmerzen zurückzuführen ist.

In einer anderen Studie produzierten Patienten mit *chronischem atypischem Gesichtsschmerz* (atypical facial pain, AFP) infolge Hitzestimulation erhöhte ACC-Aktivität. Als Ursache wird in diesem Zusammenhang ein gesteigerter Aufmerksamkeitsfokus auf affektive Anteile der Schmerzwahrnehmung vermutet (Derbyshire et al., 1994, zitiert nach Jones, A. K. et al., 2003, S. 87). Trotz desselben experimentellen Designs konnten die Autoren bei einer Gruppe von Patienten mit *nicht spezifischem chronischem Low Back Pain* (NSLBP) im Vergleich zu Gesunden kaum erhöhte kortikale Reaktionen nachweisen. Lediglich im PCC, dem Bedeutung für die emotionale Salienz zugeschrieben wird, fand sich für die NSLBP-Patienten größere Aktivierung. Unerwartet zeigte sich dagegen eine geringere Aktivierung im kontralateralen DLPFC für die Patientengruppe. Für beide Resultate

wird die tendenziell größere Depressivität der Patienten im Vergleich zur Gruppe der Gesunden als Erklärung diskutiert (Derbyshire et al., 2002).

Giesecke und Kollegen (2004) überprüften eine mögliche kortikale Aktivitätszunahme an zwei Patientenkollektiven (*Chronischer Low Back Pain*, *Fibromyalgie*) sowie Gesunden. Druckschmerzreize gleicher Intensität wurden am Daumennagel appliziert. Für beide Patientengruppen ergab sich ein einheitliches Aktivierungsmuster mit Aktivität in den Arealen S1 und S2 (je kontralateral), IPL, Cerebellum und S2 (ipsilateral). Die gesunden Teilnehmer zeigten Aktivierung lediglich im kontralateralen S2.

Rekrutierung zusätzlicher kortikaler Gebiete

Hirnregionen, die in experimentellen Schmerzstudien an Gesunden nicht, wohl aber bei Studien mit chronischen Schmerzpatienten zusätzlich zu den „primär nozizeptiven Arealen“ der Schmerzmatrix aktiviert werden, sind unter anderem präfrontal oder im Hirnstammbereich lokalisiert. Präfrontale Gebiete spielen eine entscheidende Rolle für die kognitive und emotionale Verarbeitung täglicher Erfahrungen, die – wie vermutet wird – durch den Einfluss chronischen Schmerzes in negativer Form verändert wird. In der Tat leiden chronische Schmerzpatienten häufiger an Ängsten, Depression und verminderter Lebensqualität. Zusätzliche Aktivität in präfrontalen Arealen wurde bei Patienten mit *neuropathischen Schmerzen* gefunden (Maihöfner et al., 2010), aber auch am Beispiel anderer chronischer Schmerzsyndrome konnte mittels bildgebender Verfahren im Vergleich zu akutem Schmerz wiederholt erhöhte Aktivierung in den präfrontalen Hirnregionen gezeigt werden (Apkarian, 2008; Apkarian et al., 2009). Baliki et al. (2006) konnten in einer Studie mit CBP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigen, dass beide Gruppen ähnliche Aktivierungen infolge experimenteller, thermaler Stimuli zeigten. Hoher Spontanschmerz, also Reize, die dem klinischen Bild entsprachen, resultierte bei den CBP-Patienten in starken Aktivierungen des MPFC, des ACC und zusätzlich des PPC – Aktivierungen, die beim akuten Hitzeschmerz nicht gezeigt wurden. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte die neuronale Aktivität infolge spontanen Schmerzes auch bei Patienten mit *postherpetischer Neuralgie* (PHN). Dabei stellte sich heraus, dass diese zusätzliche Aktivierungen vor allem in der Amygdala sowie in Teilen der BG zeigten (Geha et al., 2007).

Veränderungen der Neurochemie

In allen Gebieten der Schmerzmatrix sind Opiatrezeptoren nachgewiesen worden (Maihöfner et al., 2010). Mittels Liganden-PET fanden sich Hinweise auf eine reduzierte Anzahl verfügbarer Opioidrezeptoren bei Patienten mit *neuropathischen Schmerzen*: im

PFC, ACC, der Insel, parietalen Bereichen sowie dem Thalamus kam es zu verringerter Ligandenbindung. Der Hintergrund dessen ist noch nicht zweifelsfrei geklärt, könnte aber in einer „Herunterregulation von Opiatrezeptoren, aber auch eine[r] Änderung der Bindungskapazität durch endogene Opiate“ (Maihöfner et al., 2010, S. 143) zu finden sein.

Neuronale Aktivität führt zu metabolischen Veränderungen im Gehirn, die mittels Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (^1H -MRS) in vivo sichtbar gemacht werden können. Eine der – gemäß Apkarian et al. (2009) – ersten Studien, in der neurochemische Veränderungen bei chronischen Rückenschmerzpatienten berichtet werden, ist die Arbeit von Grachev, Fredrickson & Apkarian (2000). Die Autoren fanden überwiegend im DLPFC verringerte Konzentrationen verschiedener Substanzen in der Patientengruppe. So waren beispielsweise der Glukose-Spiegel um 17,2 % ($\pm 0,68$ %) und der N-Acetyl-Aspartat (NAA)-Spiegel um 7,8 % ($\pm 1,19$ %) niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen. Gerade der Verlust von NAA wird mit dem Untergang neuronaler Zellen in Verbindung gebracht, beispielsweise bei Schlaganfällen oder der Alzheimer-Erkrankung, und wird darum von den Autoren als Hinweis auf einen neurodegenerativen Effekt chronischer Schmerzen betrachtet. Im ACC, der AI sowie in weiteren Hirnregionen wurden in dieser Studie keine weiteren chemischen Auffälligkeiten gefunden.

Auch Gussew, Rzanny, Güllmar, Scholle & Reichenbach (2011) wendeten die Methode der ^1H -MRS zum Vergleich von Patienten mit *unspezifischem, chronischen LBP* und gesunden Kontrollpersonen an und fanden ebenfalls biochemische Veränderungen, die an der Manifestation chronischer Schmerzen beteiligt sein könnten. Hier ergaben sich für chronische Rückenschmerzpatienten signifikante Verringerungen der Glutamatkonzentration im ACC sowie der NAA-Konzentration in der AI (linkslateral). Die Autoren interpretierten die Stoffwechseländerungen nicht als Folge des Schmerzes an sich, sondern – vor allem im ACC – als „Konsequenz zahlreicher affektiver Krankheitsfaktoren wie Schmerzwahrnehmung, gesteigerte Angst oder veränderte Stimmung“ (Gussew et al., 2011, S. 1320). Das heißt, die Verringerung des erregenden Neurotransmitters Glutamat steht für eine veränderte erregende Signalübertragung infolge der anhaltenden Schmerzwahrnehmung beziehungsweise der affektiven Belastungen chronischen Schmerzes. Als mögliche Erklärungen für die dezimierte NAA-Konzentration werden in der Literatur nach Gussew et al. (2011) unter anderem eine Dysfunktion hemmender Neurone sowie neurodegenerative Prozesse aufgeführt (siehe oben).

Strukturelle Veränderungen des Gehirns

Unter der Annahme, dass zentrale Mechanismen einen wesentlichen Anteil an chronischen Schmerzkrankheiten haben, ist der Verdacht auf morphologische Auffälligkeiten, insbesondere in schmerzverarbeitenden Hirnarealen, nicht von der Hand zu weisen (Geha et al., 2008). Geha et al. (2008) fanden z. B. im Rahmen einer voxelbasierten Morphometrie-Studie bei *CRPS*-Patienten ein verringertes Volumen der grauen Masse im rechten MPFC und in der AI.

Andere Autoren berichten sowohl bei *Amputationspatienten* als auch bei *CBP-Patienten* ebenfalls eine Verringerung der grauen Substanz, unter anderem im PFC (Apkarian et al., 2004; Draganski et al., 2006; zitiert nach Maihöfner et al., 2010, S. 144).

In der im vorherigen Abschnitt bereits erwähnten Studie an Patienten mit *unspezifischem, chronischen Rückenschmerz* fanden Gussew und Kollegen (2011) ein um 17 % ($\pm 23,5$ %) geringeres Volumen der weißen Masse in der AI ($p = 0,046$) der Patienten im Vergleich zur parallelisierten gesunden Kontrollgruppe.

Insgesamt sind die Ergebnisse zu hirnstrukturellen Auffälligkeiten bei verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen bisher jedoch noch zu inkonsistent, um endgültige Aussagen treffen zu können (Maihöfner et al., 2010).

Integrationsversuch

Es bleibt also festzuhalten, dass sich erstens das kortikale Aktivierungsmuster chronischer Schmerzerkrankungen von dem akuter, experimenteller Schmerzen unterscheidet und zweitens, dass sich verschiedene chronische Schmerzstörungen bezüglich ihrer Aktivierungen auch untereinander unterscheiden. Viele Studienergebnisse deuten darauf hin, dass beim chronischen Schmerz vorrangig affektiv-emotionale kortikale Netzwerke aktiviert werden; dagegen werden die für akuten Schmerz relevanten Areale mit sensorisch-diskriminativer Funktion durch chronische Schmerzreize weniger stark aktiviert. „*These observations demonstrate that the brain in chronic pain is distinct from that of healthy subjects ...*“ (Apkarian, 2008, S. 466).

Veranschaulicht wird dies von Apkarian et al. (2009) in einer Übersichtsarbeit mit Hilfe eines *Arbeitsmodells Chronischer Schmerzen* (siehe Abb. 2-3, S. 36), welches auf verschiedenste chronische Schmerzstörungen übertragen werden kann. Im Modell werden auch Regionen integriert, die in der vom Akutschmerz bekannten „klassischen“ Schmerzmatrix teilweise keine Berücksichtigung finden.

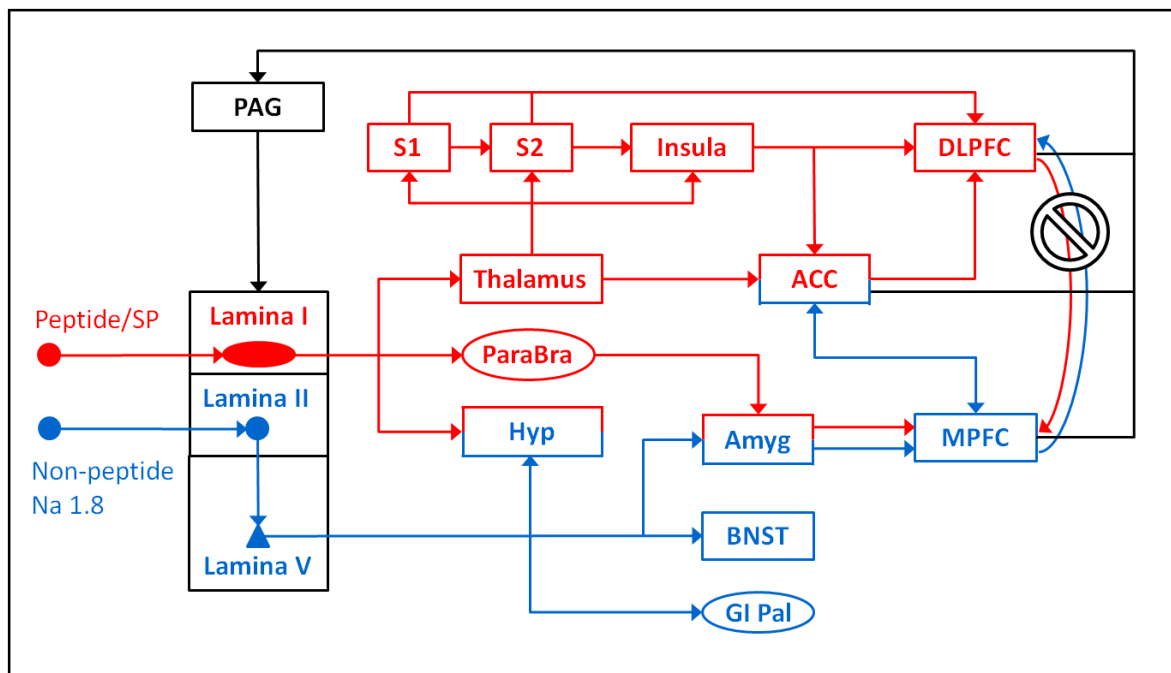


Abb. 2-3: Arbeitsmodell Chronischer Schmerz

PAG: Periaquäduktale Grau; **S1/S2:** Primärer/Sekundärer somatosensorischer Kortex; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **ACC:** Anteriore Cingulum; **SP:** Substanz P; **ParaBra:** Parabrachial Nucleus; **Hyp:** Hypothalamus; **Amyg:** Amygdala; **MPFC:** Medialer Präfrontalkortex; **BNST:** Bed Nucleus der Stria Terminalis; **GI Pal:** Globus Pallidus; **Quelle:** Apkarian et al. (2009, S. 94).

Hauptmerkmal des Arbeitsmodells ist die Differenzierung zwischen chronischem, insbesondere neuropathischem Schmerz, welcher hauptsächlich über Projektionen innerhalb des affektiven (medialen) Netzwerkes (blau dargestellt) vermittelt wird und akutem sowie inflammatorischem Schmerz, der vorrangig über sensorisch-diskriminative (laterale) Anteile des Schmerznetzwerkes (rot dargestellt) übertragen wird. Interaktionen innerhalb des PFC, also zwischen MPFC und DLPFC, werden als gegenseitig hemmend beschrieben. Am Beispiel des CBP konnte eine verringerte Dichte der grauen Substanz im DLPFC gezeigt werden, was wiederum mit verstärkter MPFC-Aktivität assoziiert war. In ihrer Theorie postulieren Apkarian und Kollegen, dass beim Übergang vom akuten zum chronischen Schmerz Reorganisationsprozesse stattfinden, infolge derer die medialen Pfade der Schmerzmatrix gestärkt werden. Dies äußere sich kognitiv und behavioral durch eine negativere Salienz des nun chronischen Schmerzes. Die Differenzierung zwischen akutem/inflammatorischem und chronischem/vor allem neuropathischem Schmerz spielt für die RA vor dem Hintergrund vermutlich existierender Subgruppen eine bedeutende Rolle, wie in Kapitel 3.1 ausführlich dargestellt werden wird.

2.4 Rheumatoide Arthritis

Das nachfolgende Kapitel zur RA basiert in großen Teilen auf einer früheren Arbeit (Neumer, 2006, S. 23-34) und wurde bei Bedarf ergänzt und aktualisiert. Dabei wird auf Grundlagen der RA (Kap. 2.4.1), Theorien zu Ätiologie und Pathogenese (Kap. 2.4.2), das Krankheitsbild (Kap. 2.4.3) und therapeutische Ansätze (Kap. 2.4.4) eingegangen. Anschließend werden bekannte Befunde bildgebender Studien zur kortikalen Aktivierungen bei Rheumatoider Arthritis vorgestellt (Kap. 2.4.5) und der Einfluss klinischer und psychologischer Variablen auf diese chronische Schmerzerkrankung deutlich gemacht (Kap. 2.4.6).

2.4.1 Grundlagen

Definition und Einordnung der RA in den rheumatischen Formenkreis

Hinter dem Begriff „Rheuma“ (griech.: *rheo* = ich fließe) verbirgt sich eine Vielzahl von Erkrankungen, die dem so genannten rheumatischen Formenkreis angehören. Mitunter wird die Zahl der einzelnen Erkrankungen dieses Formenkreises auf mehr als 450 beziffert (Wolf, 2001). Laut Weltgesundheitsorganisation schließt der Begriff alle Erkrankungen des Bewegungsapparates ein, die mit Schmerzen und Funktionseinschränkungen verbunden sind (Härter, 1992; zitiert nach Jungnitsch, 2003, S. 2). Grundsätzlich werden rheumatische Erkrankungen in vier Gruppen klassifiziert (Jungnitsch, 2003). Dabei handelt es sich um

- Entzündlich-rheumatische Erkrankungen,
- Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen,
- Extraartikulären (Weichteil-)Rheumatismus und
- Pararheumatische Erkrankungen.

Die *rheumatoide Arthritis* gehört zur den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Neben ihr existieren in dieser Gruppe noch vier weitere Krankheitsgruppen – die *seronegative Spondylarthritis*, die *reaktive Arthritis*, die *Kollagenosen* und die *Vaskulitiden*. Unter jeder dieser Bezeichnungen lassen sich verschiedene Krankheitsbilder subsumieren. Da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf die RA bezieht, soll an dieser Stelle nicht näher auf weitere entzündlich-rheumatische Erkrankungen eingegangen werden.

Die RA ist eine systemische Autoimmunerkrankung (Bernhard & Villiger, 2001). Die Grunderkrankung selbst, vielleicht aber auch die zur Behandlung notwendige Immunsuppression, führt oft zu Infekten oder zu Komplikationen im Nieren-, Atemwegs- oder Magen-

Darm-System. Infolge dessen haben Patienten mit RA, statistisch gesehen, eine um fünf bis zehn Jahre verringerte Lebenserwartung im Vergleich zur gesunden Bevölkerung.

Als eine der häufigsten Erkrankungen des Bewegungsapparates hat die RA natürlich auch eine hohe Bedeutung im Gesundheitswesen.

Miehle (1999, S. 1) definiert die RA wie folgt:

„Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche systemische Bindegewebserkrankung unklarer Ätiologie und teilerforschter Pathogenese. Sie manifestiert sich überwiegend an den Gelenken, involviert aber – als Systemerkrankung – auch Sehenscheiden, Schleimbeutel, Gefäße, Augen, seröse Häute und innere Organe.“

Epidemiologie

Innerhalb der Gruppe der entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen ist die RA die am häufigsten auftretende Erkrankung (Jungnitsch, 2003), wobei Frauen etwa dreimal so häufig betroffen sind wie Männer. Typischerweise manifestiert sich die RA in einem Alter von 35 bis 45 Jahren – sie kann jedoch auch sehr viel früher oder später erstmalig in Erscheinung treten. Ihre Prävalenzrate wird meist mit ca. 0,5-1 % angegeben. Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 30:100 000 Einwohner (Villiger & Brühlmann, 1999) – Miehle (1999) gibt eine jährliche Inzidenz von 35 bis 65 neuen Fällen pro 100 000 an. Laut Zink (2010) liegt die geschlechtsspezifische jährliche Neuerkrankungsrate bei 20 bis 30 Fällen pro 100 000 Männern und 40 bis 60 Fällen je 100 000 Frauen. Es ist zu bedenken, dass die Werte für Menschen in höherem Lebensalter zunehmen: in der Altersgruppe der über 55-jährigen beträgt die Prävalenz laut Miehle (1999) bereits 2 % für Männer und Frauen; nach Jungnitsch (2003) steigt sie bei den über 65-jährigen sogar auf ca. 10 % an. Darüber hinaus ist die jährliche Inzidenz in höheren Altersgruppen für beide Geschlechter etwa gleich.

Krankheitskosten

Die RA verursacht hohe volkswirtschaftliche und individuelle Kosten. Im Jahr 2002 betrugen die bei Erwachsenen durch die RA hervorgerufenen individuellen direkten Kosten nach Huscher et al. (2006) durchschnittlich 4737 Euro. Circa 1100 bis 1600 Euro pro Person entfallen dabei auf stationäre Behandlungen, 1850 Euro auf Medikamente. Die indirekten Kosten, verursacht durch Arbeitsausfälle, betrugen im Mittel pro Person und Jahr 10901 Euro. Die gesamten direkten Kosten, die auf entzündliche Polyarthropathien (entzündliche Gelenkerkrankungen mit der RA als wichtigste Einzeldiagnose) zurückzuführen sind, wurden vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2006 auf annähernd 1,5 Milliarden Euro geschätzt (Zink et al., 2010).

Gelenkanatomie

Bevor Ätiologie und Pathogenese erläutert werden, soll hier zunächst der Aufbau eines Gelenks dargestellt werden.

Prinzipiell werden Knorpelgelenke (*Articulatio cartilaginea*), Bandgelenke (*Articulatio fibrosa*) und Synovialgelenke (*Articulatio synovialis, diarthrodial*) unterschieden (*Roche Lexikon Medizin*, 2003). Synovialgelenke erlauben vielfältige und weitreichende Bewegungen. Die Gelenke der Extremitäten sind vorrangig Synovialgelenke. Grundsätzlich können alle Synovialgelenke von einer RA befallen werden. An dieser Stelle soll nur auf diesen Gelenktypus eingegangen werden, da er der für die RA entscheidende ist.

Im Allgemeinen ist ein Gelenk eine bewegliche Verbindung zweier Knochen, von denen einer den *Gelenkkopf* und der andere die *-pfanne* bildet. Kopf und Pfanne sind von Knorpel (*Cartilago*) überzogen; zwischen ihnen befindet sich der so genannte *Gelenkspalt* (siehe Abb. 2-4).

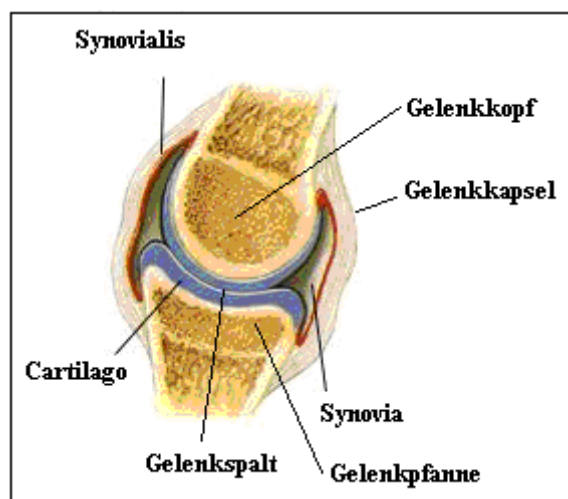


Abb. 2-4: Schematische Darstellung eines Gelenks
Cartilago: Knorpel; **Synovialis:** Gelenkinnenhaut;
Synovia: Gelenkflüssigkeit/-schmiere; **Gelenkkopf;**
Gelenkkapsel; Gelenkpfanne; Gelenkspalt; Quelle:
 (Gesundheitsnetzwerk, n. d., modifiziert); entspricht
 Abb. 2-1 in Neumer (2006).

Bei einem Synovialgelenk wird die Verbindungsstelle zweier Knochen, also das Gelenk selbst, von einer *Gelenkkapsel* – einer bindegewebigen Hülle – umgeben, welche das Gelenk stabilisiert. Sie verbindet sich mit der Knochenhaut (*Periosteum*), welche den Knochen innerhalb der Gelenkkapsel nicht bedeckt. *Sehnen, Bänder* und *Muskeln* tragen ebenso zur Stabilisation bei (*Roche Lexikon Medizin*, 2003). Die Innenhaut der Gelenkkapsel, die so genannte *Synovialis*, besteht selbst wiederum aus zwei Schichten: der oberflächlichen *Intima*, welche die Gelenkflüssigkeit (*Synovia*) produziert, und der *Subintima* (Villiger & Brühlmann, 1999). Die Synovia füllt das Innere der Gelenkkapsel aus und

schmiert die Knorpel, welche von der Synovialis selbst nicht bedeckt sind. Die Zellen der Intima bilden normalerweise zwei bis drei Schichten und werden in zwei Subtypen unterteilt. Zelltyp A ist zu Phagozytose fähig, Zelltyp B ist fibroblastenähnlich und synthetisiert Hyaluronsäure – einen hochviskosen Bestandteil der Synovia, welcher somit für die Zähflüssigkeit derselben verantwortlich ist (Gardener & Gilliland, 2001).

Innervation des Gelenks

Gardener & Gilliland (2001) benennen vier Rezeptortypen in Gelenken, Häufigkeiten werden allerdings nicht angegeben. *Typ I*-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich in der Gelenkkapsel und werden durch Dehnungsreize aktiviert. *Typ II*-Rezeptoren kommen ausschließlich in der Gelenkkapsel vor. Sie fungieren als rasch adaptierende Mechanorezeptoren, die durch schnelle Bewegungen aktiviert werden. Nicht in der Gelenkkapsel, sondern in den äußeren und inneren Bändern gibt es Rezeptoren vom *Typ III*. Von ihnen ist lediglich bekannt, dass sie langsam adaptieren. *Typ IV*-Rezeptoren gelten als die Nozizeptoren des Gelenks. Neben Gelenkkapsel und Bändern wird auch die Synovialis von ihnen innerviert.

Nach Treede (2001) befinden sich im Gelenk, gemessen an der Gesamtzahl aller Sensoren, zu etwa einem Drittel Nozizeptoren. Dabei wird kein spezifischer Innervationsort im Gelenk angegeben. Ein zweites Drittel gelenkspezifischer Sensoren seien schlafende Nozizeptoren und der letzte Anteil wird offensichtlich von anderen Afferenzen gestellt.

Laut Birbaumer & Schmidt (2003) enthalten Gelenknerven dicke markhaltige (Gruppe II), dünne markhaltige (Gruppe III) und marklose Fasern (Gruppe IV). Dabei sind auch im Gelenk die Gruppe-IV-Fasern am häufigsten vertreten. Während Gruppe-II- und ein Teil der Gruppe-III-Fasern korpuskuläre Endigungen aufweisen, terminieren die restlichen Gruppe-III- und alle Gruppe-IV-Fasern in freien Nervenendigungen im Gelenkgewebe. Sie übernehmen vermutlich die Rolle der nozizeptiven artikulären Rezeptoren.

2.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie

Die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis ist weitgehend ungeklärt (Jungnitsch, 2003). Bisher ist das Wissen um die Krankheitsursachen auf Teilerkenntnisse beschränkt. Doch es ist unumstritten, dass die RA polyätiologisch entsteht.

Im klinisch medizinischen Bereich werden nach Jungnitsch (2003) drei verschiedene Entstehungshypothesen diskutiert.

Zum einen gibt es die *Autoimmunhypothese*, die nach Jungnitsch (2003, S. 14) eine „generelle Dysregulation des Immunsystems als Ausgangspunkt der Erkrankung“ postuliert. Miehle (1999) widerspricht jedoch dieser Annahme einer allgemeinen Fehlsteuerung des Immunsystems in einzelnen Punkten. Zwar sei die Konzentration bestimmter T-Helferzellen (CD4+-T-Helferzellen) im Blut und in der Synovialis erhöht, in der Gelenkflüssigkeit dagegen erniedrigt und für eine andere Gruppe (CD8+-T-Helferzellen) lägen genau die gegenteiligen Konzentrationsveränderungen vor. Somit sei der entsprechende immunregulatorische Quotient in Blut und Synovialis versus (vs.) Synovia erhöht respektive erniedrigt. Doch mittels Medikation sei es durchaus möglich, dieses Verhältnis wieder zu normalisieren. „Eine globale Dysregulation des Immunsystems beziehungsweise eine Verminderung der mobilisierbaren Suppressor-T-Zellen scheint bei der RA nicht vorzuliegen“ (Fehr, 1989; zitiert nach Miehle, 1999, S. 3). Nichts desto trotz kommt es zu autoimmun Reaktionen gegen körpereigene Immunglobuline (Ig, speziell IgG) und vor allem Kollagen. Diese Reaktionen finden unter anderem in der Synovialis statt. Dabei kommt es zur Synthese der oben erwähnten Antikörper – den so genannten Rheumafaktoren (RF). Diese werden allerdings nicht bei allen Erkrankten nachgewiesen (Jungnitsch, 2003). Laut Villiger und Brühlmann (1999) ist der RF bei einer frühen RA nur bei etwa der Hälfte der Betroffenen nachweisbar. Doch bei vielen Patienten, deren RA man zunächst als seronegativ bezeichnet, wird der RF im Verlauf der Erkrankung positiv. Willburger et al. (2006) geben an, dass der RF innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei etwa 80 % der Betroffenen feststellbar sei. Darüber hinaus können auch gesunde Menschen RF ausbilden, ohne jemals eine RA zu entwickeln. Auch deshalb hat die Autoimmunhypothese in den letzten Jahren an Bedeutung verloren.

Die *Infektionshypothese* betrachtet eine Virusinfektion als Ausgangspunkt der RA. Besonders diskutiert wird das Epstein-Barr-Virus (EBV), welches zur Herpesgruppe gehört. Das Virus verändere immunologische Abläufe, woraufhin eine Autoimmunstörung entstehe (Jungnitsch, 2003). Hinweise für eine ätiologische Bedeutung des EBV liefert beispielsweise die erhöhte Zahl von Antikörpern gegen EBV-induzierte Antigene bei RA-Patienten (Miehle, 1999). Doch auch hier ist problematisch, dass sich nicht in allen Fällen solche serologischen Reaktionen gegen EBV finden lassen. Eine weitere Hypothese legt einen Zusammenhang der RA mit einer bakteriellen Infektion nahe. Dabei wird vermutet, dass ein so genanntes *heat shock protein* des Escherichia coli-Bakteriums zur Pathogenese der RA beiträgt. Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die ätiologische Bedeutung von Infektionen bei der RA zwar nicht gesichert, aber die Bedeutung unterschiedlicher Viren im Einzelfall wahrscheinlich ist (Miehle, 1999).

Die dritte medizinische Ätiologievorstellung vermutet eine *genetische Disposition* zur Erkrankung. Erste Hinweise darauf haben sich offensichtlich aus Konkordanzstudien ergeben. Lawrence (1977, zitiert nach Miehle, 1999, S. 3) berichtet für 30 % eineiiger Zwillinge, aber nur für 5 % zweieiiger Zwillinge eine Krankheitsübereinstimmung. Später fand man eine häufige Assoziation der RA mit bestimmten Allelen (Fehr, 1989; zitiert nach Jungnitsch, 2003, S. 15). Ein Beispiel dafür ist das Allel HLA-DR4, welches in einer Untersuchung von Stastny (1978, zitiert nach Miehle, 1999, S. 3) bei 70 % der Erkrankten, aber nur bei 25 % der Gesunden gefunden wurde. Menschen, die Träger dieses Allels sind, haben ein höheres relatives Risiko, eine RA zu entwickeln (vier- bis siebenfach erhöht) als Menschen, die dieses Allel nicht aufweisen. Darüber hinaus soll HLA-DR4 mit schweren Verlaufsformen und der Ausbildung extraartikulärer Manifestationen zusammenhängen. Auch das Allel HLA-DR1 scheint eine Entwicklung der Erkrankung zu begünstigen (Miehle, 1999).

Höchstwahrscheinlich besteht die Ursache der Erkrankung in einer Kombination aus bestimmten genetischen Voraussetzungen, immunologischen Störungen und infektiösen Vorgängen.

Abrundend soll erwähnt werden, dass Faktoren wie Geschlecht, Alter, hormonelle Einflüsse und psychische und/oder physische Traumata ebenfalls zur Erkrankung prädisponieren können (Miehle, 1999). Während die Erforschung genetischer Anteile weiterhin eine große Rolle spielt, hat man den Schwerpunkt bei den Krankheitsmarkern vom Rheumafaktor weg hin zu anderen Proteinen gelegt. Hier vermutet man ebenfalls – was, wie oben beschrieben, für den Rheumafaktor nicht nachgewiesen werden konnte – einen engen Zusammenhang mit dem Auftreten der Erkrankung. So hat der Antikörper gegen zyklisch zitruelliniertes Peptid (CCP), also der so genannte CCP-Antikörper, nach Kekow (persönliche Mitteilung, Rheuma-Symposium, Jena 2005) eine sehr hohe diagnostische Spezifität für die Rheumatoide Arthritis (96-98 %), die sich in Kombination mit dem RF sogar auf fast 100 % erhöht.

Pathogenese

Hier soll – hauptsächlich den Ausführungen von Bernhard & Villiger (2001) folgend – der Prozess, welcher zur Ausbildung einer RA führt, in seinen Grundzügen erläutert werden.

Als Auslöser der Erkrankung gilt ein nach wie vor unbekanntes Antigen (siehe oben). Dieses gelangt über das Blutgefäßsystem (das heißt, von Beginn an ist der Organismus systemisch involviert) in die Synovialis. Hier kommt es zur Aktivierung von T-Lymphozyten, speziell den CD4+-T-Zellen, und daraufhin „zur Auslösung einer komplexen Sequenz von

immunologischen und entzündlichen Phänomenen“ (Bernhard & Villiger, 2001, S. 179). Zunächst werden von den T-Zellen Zytokine freigesetzt. Dies hat wiederum eine Aktivierung von B-Zellen zur Folge, was zu Antikörperbildung (z. B. Rheumafaktoren) führt. Weitere Zellen, Makrophagen, werden ebenfalls stimuliert. Diese setzen nun die Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) und Interleukin 1 (Il-1) frei. Beide wirken stark proinflammatorisch. Außerdem soll Il-1 stark an der späteren Knorpeldestruktion beteiligt sein. TNF- α und Il-1 aktivieren ortständige Zellen, wie Synoviozyten, Fibroblasten und Osteoklasten, welche dann ihrerseits ebenfalls Zytokine sezernieren. Daneben kommt es auch zu einer deutlichen Ansammlung von Entzündungszellen im Gelenk. Diese Prozesse führen zu den klassischen Entzündungszeichen. Die systemische Entzündung manifestiert sich also zuerst in Form einer Synovialitis (synonym Synovitis).

Verschiedene Vorgänge gelten als chronifizierende Faktoren der Entzündung. So reagieren die Autoantikörper (Rheumafaktoren) mit den ihnen präsentierten körpereigenen Antigenen. Neben Immunglobulin G (IgG) und Kollagen werden auch im Knorpel abgelagerte Immunkomplexe als endogenes Antigen diskutiert (Wahle & Baerwald, 1999). Die Antigen-Antikörper-Reaktion ruft wiederum eine Reihe weitere immunologische Reaktionen hervor und trägt somit zur Verstärkung der Entzündung bei. Zwar werden auch antiinflammatorische Zytokine freigesetzt, doch sie scheinen die entzündlichen Vorgänge nicht ausreichend hemmen zu können. Letztlich kann man sich die Pathogenese der RA als sich selbst aufrechterhaltenden Teufelskreis vorstellen, wobei die genannten Zytokine TNF- α und Il-1 als wichtigste entzündungsfördernde Mediatoren gelten.

Folge der chronischen Entzündung ist eine Proliferation, also Wucherung, der Gelenkinnenhaut (Gardener & Gilliland, 2001). Es kommt zu einer Hyperplasie (Größenzunahme) der Intima mit bis zu zehn Zellschichten (Villiger & Brühlmann, 1999). Noch ist nicht geklärt, ob diese Hyperplasie auf eingewanderte Makrophagen oder auf veränderte (proliferierte) Fibroblasten zurückzuführen ist (Wahle & Baerwald, 1999). Definitiv entsteht aufgrund der Hyperplasie ein so genannter Pannus – eine gefäßreiche, entzündlich-reaktive Bindegewebsbildung (Roche Lexikon Medizin, 2003). Während Proliferation und Hyperplasie bei verschiedenen entzündlichen Gelenkerkrankungen gefunden werden, ist der Pannus charakteristisch für die RA (Villiger & Brühlmann, 1999). Im Insertionsbereich der Gelenkkapsel, also dort, wo der Knochen nicht durch Knorpel geschützt ist, kommt es schließlich zu Knochenerosionen bis hin zu Knochenabbau. Aber auch die Gelenkkapsel selbst sowie die Knorpel werden letztlich durch das Pannusgewebe geschädigt.

Noch wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob die entscheidende pathogenetische Rolle den T-Lymphozyten (T-Zell Hypothese) oder eher den Makrophagen und proliferier-

ten Fibroblasten (Makrophagen-Fibroblasten Hypothese) zukommt (Wahle & Baerwald, 1999).

2.4.3 Krankheitsbild

Nachdem das Entstehen der Erkrankung soeben erläutert wurde, soll jetzt eine Beschreibung der Symptome erfolgen.

Das Erscheinungsbild der RA wird klassischerweise in verschiedene Krankheitsstadien eingeteilt (Albrecht, 1974; zitiert nach Jungnitsch, 2003, S. 4), was den progressiven Charakter dieser Autoimmunerkrankung unterstreicht.

Exkurs: Klassifikation der Krankheitsstadien einer RA nach Albrecht (1974; zitiert nach Jungnitsch, 2003, S. 4)

Im *Prodromalstadium* leiden die Betroffenen an unspezifischen Symptomen wie leichter Ermüdbarkeit, erhöhter Körpertemperatur, Appetitlosigkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl. Schon in dieser Phase können Druckempfindlichkeit der Fingergelenke und Morgensteifigkeit in den Händen auftreten.

In *Stadium I* zeigen sich die charakteristischen Symptome wie Gelenkschwellung und Gelenkerwärmung, Ruhe-, Bewegungs- und Dauerschmerzen in den Gelenken sowie ausgeprägte Morgensteifigkeit und verringerte Greifkraft. Typisch ist dabei ein symmetrisches Befallsmuster der kleinen Gelenke, doch es können auch größere Gelenke wie die Knie betroffen sein (ebenfalls symmetrisch).

Stadium II ist von zunehmendem Gelenkbefall sowie von beeinträchtigter Gelenkbeweglichkeit gekennzeichnet. Röntgenologisch lassen sich deutliche Zeichen wie Gelenkspaltverschmälerung, Knorpel- und Knochendestruktionen feststellen.

Die Progression der Erkrankung führt im *III. Stadium* zu deutlichen Fehlstellungen und Deformationen der Gelenke. Dies ist verbunden mit Muskelatrophie und starker Einschränkung der Gelenkfunktion.

Stadium IV wird als Endstadium des physiologischen Krankheitsprozesses betrachtet, in dem die entzündlichen Vorgänge zum Erliegen gekommen sind. Die Destruktionen sind ausgeprägt – bis hin zu Verknöcherungen der Gelenke.

An dieser Stelle muss betont werden, dass es bei frühzeitiger Diagnose, zügig eingeleiteter und konsequent fortgeführter Behandlung in der Regel nicht zu einer solch schwerwiegenden Progression kommt. Dabei spielt eine angemessene medikamentöse Therapie die wichtigste Rolle (siehe Kapitel 2.4.4).

Um ein deutlicheres Bild der RA zu zeichnen, sollen die wichtigsten klinischen Symptome, den Ausführungen Miehle (1999) folgend, genauer beschrieben werden, wobei auch ihre Entwicklung im Verlauf der Erkrankung berücksichtigt wird. Für detaillierte Ausführungen sei auf Miehle (1999) oder auf Villiger & Brühlmann (1999) verwiesen.

Symptomatik

Im Regelfall beginnt eine RA langsam und schleichend (ca. 60 % aller Fälle).

Ihr Verlauf erfolgt im Allgemeinen schubweise und progredient.

Die übliche Gelenktopographie zeigt einen symmetrischen Befall der kleinen Gelenke – Fingergrund- und -mittelgelenke beziehungsweise Zehengrundgelenke – wobei dies an den Füßen oft anfänglich kaum zu Beschwerden führt. Im weiteren Verlauf breitet sich der Befall auch auf mittlere und große Gelenke aus. Nach den Fingergelenken sind am häufigsten Knie-, Hand-, Sprung-, Schulter-, Zehen-, Ellbogen- und Hüftgelenke betroffen.

Die Morgensteife betrifft fast ausnahmslos alle Patienten. Dieses Symptom variiert in seiner Dauer und ist zwar morgens am stärksten ausgeprägt, kann aber immer nach Ruhepausen auftreten. Die Morgensteife spiegelt das Ausmaß der momentanen Synovialitis wider.

Gelenkschmerzen sind ebenfalls ein Korrelat der Synovialitis. Sie äußern sich als Ruheschmerz – besonders nachts – aber ebenso als Startschmerz bei Beginn von Bewegungen sowie als flüchtiger Bewegungsschmerz und schließlich als Belastungsschmerz. Häufig sind die Gelenke druckdolent. „Der Patient mit RA ist ein schmerzgeplagter Mensch“ (Miehle, 1999, S. 12). Oft bereitet selbst ein üblicher Händedruck starke Schmerzen (so genanntes *Gaenslen-Zeichen*).

Ein weiteres typisches Symptom sind Schwellungen der Gelenke. Die Fingermittelgelenke erscheinen aufgrund dessen spindelförmig. An den Fingergrundgelenken sind die Schwellungen dorsal lokalisiert, wodurch das Knöchelprofil meist nicht mehr klar erkennbar ist. Auch an großen Gelenken treten Schwellungen auf. Allgemein fühlen sich Gelenkschwellungen im Rahmen einer RA weich und schwammig an und/oder fluktuieren.

Erste Funktionseinschränkungen zeigen sich unter anderem als Verminderung der muskulären Kraft der Hand, die z. B. im so genannten Gripping-Test gemessen wird oder als nicht vollständig ausführbare Präzisionsgriffe. Später müssen viele Betroffene weitaus schwerere Funktionseinschränkungen in Kauf nehmen.

Bereits innerhalb der ersten zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung lassen sich erste röntgenologische Veränderungen bei RA-Patienten zeigen. Ein wichtiges Frühzeichen sind Weichteilschwellungen. Knöchernes Frühzeichen ist die so genannte Grenzlamellenverdünnung (Erosion) im Bereich der Knochen-Knorpel-Grenze und gelenknahe Osteoporose

(Willburger et al., 2006). Radiologische Spätzeichen sind beispielsweise *Usuren* (Gewebeverlust) der gelenknahen Knochen, *Subluxationen* (dauerhafte, unvollständige Verrenkungen der Gelenke, das heißt, die Gelenkflächen stehen noch teilweise in Kontakt), *Gelenkspaltverschmälerung* und *sekundäre Arthrose*.

Hinzu kommen natürlich auch histologische Befunde. Zum einen wird geprüft, ob krankheitsspezifische Marker vorliegen – beispielsweise der RF aber auch das schon erwähnte CCP. Andere histologische Befunde sind oft Ausdruck systemischer Entzündungszeichen wie eine erhöhte *Blutsenkungsgeschwindigkeit* (BSG) oder *erhöhtes C-reaktives Protein* (CRP). Diese Werte können im Verlauf der Erkrankung deutlich schwanken und eignen sich dementsprechend gut zur Verlaufskontrolle. An dieser Stelle soll nicht näher auf histologische Befunde eingegangen werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass es interessanterweise nach Informationen der einschließenden Studienärzte eine Gruppe von RA-Patienten zu geben scheint, die trotz mangelnder Entzündungszeichen regelmäßig Arthritisschmerz berichten – eine Subgruppe also, bei der Gelenkschmerz und Entzündungsaktivität anscheinend nur gering miteinander assoziiert sind.

Mit Voranschreiten der Erkrankung kann es zu vielfältigen Begleiterscheinungen kommen, die ebenfalls erwähnt werden sollen. Für eine ausführlichere Darstellung sei beispielsweise auf Miehle (1999) verwiesen. Zu den typischen Begleitphänomenen zählen unter anderem *Tendosynovitis* (Sehnenentzündung), *Bursitis* (Schleimbeutelentzündung), *Atrophie der Interdigitalmuskulatur* (infolge schmerzprovozierter Inaktivität) sowie eine Reihe stark funktionseinschränkender Deformationen. Hier sei vor allem auf die *Schwanenhals-Deformation*, die etwa 20 % aller Patienten betrifft, sowie auf die *Knopfloch-Deformation* und das *Caput-ulnae-Syndrom* (Klaviertastenphänomen) hingewiesen.

Darüber hinaus kann es auch zu extraartikulären Manifestationen kommen, was den systemischen Charakter der Erkrankung unterstreicht. Betroffen sind dann meist der Knochen (Osteoporose) und die Haut, aber auch Auge, Niere und Herz (Willburger et al., 2006). Dabei werden „die meisten extraartikulären Erscheinungen der RA ... durch Rheumaknoten und Vaskulitiden hervorgerufen“ (Miehle, 1999, S. 31). *Vaskulitiden* sind Gefäßentzündungen, die praktisch überall im Körper vorkommen können. Meist werden sie durch Ablagerung von Immunkomplexen in den Gefäßen hervorgerufen. Gelegentlich können sich aus Vaskulitiden subkutan feste, nekrotische Strukturen entwickeln, so genannte *Rheumaknoten*. Häufig befinden sich diese an druckexponierten Stellen, wie den Streckseiten der Arme oder am Ellbogen. Rheumaknoten treten praktisch nur bei RF-positiven RA-Patienten auf (Villiger & Brühlmann, 1999). Im Rahmen einer RA kann auch das Nervensystem erkranken. Häufig sind periphere Nervenkompressionssyndrome wie das *Karpal-*

tunnel-Syndrom. Der Karpaltunnel befindet sich im Bereich des Handgelenks und wird durch Ellen-, Speichen- und Handwurzelknochen sowie das Ligamentum transversum gebildet. Der Nervus medianus sowie die Beugesehnen der Finger verlaufen durch diese anatomische Engstelle. Aufgrund einer Tendosynovitis, verbunden mit Schwellungen der Sehnen, kommt es im Karpaltunnel zur Kompression des Nervus medianus. Die Folge sind sensitive Störungen im Innervationsgebiet des Medianus (Schmerzen, Parästhesien) oder auch motorische Störungen der Hand (Ungeschicklichkeit, Kraftlosigkeit) – je nachdem, ob eher sensorische oder motorische Anteile des Nerven gequetscht werden. Zur Vermeidung einer dauerhaften Schädigung muss die zugrundeliegende Tendosynovitis behandelt werden. Meist reicht eine Behandlung mit Cortison (Injektion) aus. In schwereren Fällen wird der Karpaltunnel chirurgisch durch Lockerung des Ligamentum transversum erweitert (Miehle, 1999).

Ergänzend soll erwähnt werden, dass die RA auch die Immunabwehr mindert (Miehle, 1999).

Abrundend sind in Tabelle 2-2 die diagnostischen Kriterien einer RA des American College of Rheumatology (ACR) wiedergegeben.

Tab. 2-2: Diagnostische Kriterien der Rheumatoiden Arthritis

(Quelle: Roche Lexikon Medizin, 2003; modifiziert nach Villiger & Brühlmann, 1999)

RA-Diagnose-Kriterien (American College of Rheumatology, 1987)	
1	Morgensteifigkeit in und um die Gelenke, Dauer mindestens 1 Stunde vor maximaler Besserung
2	Synovialitis (Arthritis) von mindestens drei Gelenkbereichen
3	Synovialitis (Arthritis) der Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenke
4	symmetrisches Gelenkbefallmuster
5	subkutane Knoten (Rheumaknoten)
6	nachweisbarer Rheumafaktor
7	typische radiologische Veränderungen an Finger- oder Handgelenken
Dauer der ersten vier Symptome mindestens 6 Wochen; Sichere Diagnose bei vier oder mehr Kriterien	

2.4.4 Therapie

Innerhalb eines interdisziplinären Vorgehens liegt die wichtigste Basis in der pharmakologischen Therapie. Daneben sind Krankengymnastik, Physio- und Ergotherapie wichtige Ansätze. Möglicherweise muss bei Nichtansprechen auf die medikamentöse Therapie eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden. Außerdem sind unter Umständen psychotherapeutische und sozialberatende Maßnahmen zu erwägen. Hier sollen lediglich die Prinzipien der pharmakologischen Therapie dargestellt werden.

Oberstes Ziel ist die Eindämmung der Entzündung und ihrer Folgeerscheinungen. Nur dann kann es gelingen, irreversiblen Gelenkdestruktionen vorzubeugen. Um dies zu erreichen, wird eine Dauertherapie mit so genannten *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) empfohlen (Willburger et al., 2006). Diese muss so frühzeitig wie möglich erfolgen. Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid) zeigen im Allgemeinen erst nach einigen Wochen bis Monaten ihre Wirkung. Deshalb spielt in diesem Zusammenhang die Compliance des Patienten eine wichtige Rolle. Wenn dennoch nicht die erwünschten Effekte eintreten, sind mehrere Strategien denkbar. Möglich ist ein Wechsel des Präparats innerhalb der Substanzklasse oder eine Kombinationstherapie. Zeigt sich auch hier kein Erfolg, so wäre eine Kombination mit respektive ein Wechsel auf so genannte *Biologica* (Sonderform der DMARD) ratsam. Biologica antagonisieren selektiv bestimmte Zytokine wie TNF- α (TNF- α -Blocker).

Ein zweites Ziel ist die symptomatische Behandlung – allem voran die Herabsetzung der Schmerzen. Hier kommen *nichtsteroidale Antirheumatika* (NSAR) zum Einsatz. Neben ihrer raschen analgetischen Wirkung haben auch sie antiinflammatorische Effekte. Allerdings tragen sie nicht zur Verhinderung von Gelenkzerstörungen bei. Gelingt keine ausreichende Schmerzhemmung durch NSAR, können zusätzliche *Analgetika* gegeben werden (Villiger & Brühlmann, 1999).

Auch *Corticosteroide* werden im Rahmen der symptomatischen Therapie eingesetzt (Willburger et al., 2006). Da sie systemische Nebenwirkungen hervorrufen können, wird empfohlen, auf Corticosteroide günstigerweise nur zur lokalen Therapie einzelner Gelenke zurückzugreifen. Zusätzlich ist zu bedenken, dass nach Absetzen dieser Medikamente so genannte *Rebound*-Effekte auftreten können. Auch deshalb sollte diese pharmakologische Klasse nur temporär in Phasen erhöhter Krankheitsaktivität verabreicht werden.

2.4.5 Befunde funktioneller Bildgebungsstudien

In Kapitel 2.3.2 wurden Befunde funktioneller Bildgebungsstudien zu verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen vorgestellt. In diesem Abschnitt sollen nun Ergebnisse von Studien zur Analyse der kortikalen Aktivierungsmuster bei der RA wiedergegeben werden. Es sei vorweggenommen, dass a) bisher offensichtlich nur wenige Arbeiten diesbezüglich existieren und b) deren Ergebnisse teilweise inkongruent sind.

In einer eigens durchgeführten Literaturrecherche in der Datenbank der *National Library of Medicine* (NLM, Suchoberfläche *PubMed*), welche keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, wurden die Freitextbegriffe „*inflammatory disease*“ und „*rheumatoid arthritis*“ sowie der MeSH-Begriff (Medical Subject Heading) „*Arthritis, Rheumatoid*“ mittels des

Bool'schen Operators *OR* kombiniert, um eine Grundmenge für die weitere Recherche zu erhalten. Dabei wurden 117 749 Treffer erzielt. Diese wurden anschließend mit den Freitextbegriffen *pain*, *brain* und „*central nervous system*“ jeweils mittels *AND* kombiniert (das Fließschema der gesamten Recherche inklusive der jeweiligen Trefferzahlen ist dem Anhang A zu entnehmen). Um die Zahl der passenden Datenbankeinträge zu reduzieren, erfolgten weitere *AND*-Kombinationen, unter anderem mit „*cortical response*“, „*cerebral activity*“ oder auch *plasticity*. Diese zweite *AND*-Verknüpfung resultierte in einer Gesamtrefferzahl von 33 Einträgen, welche zehn Duplikate enthielten. Um auszuschließen, dass mögliche relevante Treffer aufgrund der bereits sehr spezifischen zweistufigen Begriffskombination übersehen wurden, wurde eine zweite Suchstrategie angewendet. Hierbei wurde die oben genannte Grundmenge nur mit jeweils einem Suchbegriff verknüpft (das entsprechende Fließschema befindet sich ebenfalls in Anhang A). Bei dieser Suche wurden 314 Treffer erzielt. Die Sichtung der Abstracts der in Summe 337 gefundenen Arbeiten ergab lediglich vier relevante Einträge. Es fanden sich zwei bildgebende Studien, die sich vordergründig mit RA auseinandersetzen: dabei handelt es sich um **Jones & Derbyshire (1997)** und **Schweinhardt et al. (2008)**. Eine weitere, sehr aktuelle Arbeit untersuchte die Hirnaktivierung bei *Fibromyalgie*-Patienten, wobei RA-Patienten lediglich als Vergleichsgruppe dienten (**Burgmer et al., 2010**). Bei der vierten relevanten Arbeit handelt es sich offensichtlich um ein Review zu funktionellen Bildgebungsstudien bei RA, welches leider nur als Abstract erhältlich war und auch vom Autor persönlich nicht zur Verfügung gestellt werden konnte (**Jones, A. K., 1999**). Die Sichtung des Abstracts lässt mit Blick auf das Erscheinungsjahr sowie unter Berücksichtigung späterer Arbeiten nicht darauf schließen, dass das genannte Review zum jetzigen Zeitpunkt weitere Erkenntnisse zum aktuellen Wissensstand bezüglich unserer Fragestellung beitragen könnte.

Zusätzlich wurden die Referenzlisten der verbliebenen drei Artikel geprüft. In der Studie von Schweinhardt und Kollegen fand sich dabei der Hinweis auf eine weitere Publikation aus der Arbeitsgruppe um Jones, die sich ebenfalls mit der Informationsverarbeitung arthritischen Schmerzes befasste (**Kulkarni et al., 2007**). Obwohl es sich in dieser Studie um Patienten mit *Osteoarthritis* (engl.; OA), der im Deutschen im Allgemeinen als *Arthrose* bezeichneten degenerativen Gelenkserkrankung, handelte, sollen die Ergebnisse der Studie zu Vergleichszwecken als Referenz für Gelenkserkrankungen dennoch dargestellt werden. Im Folgenden werden die genannten Arbeiten knapp beschrieben.

Jones & Derbyshire (1997)

Bei dieser PET-Studie handelt es sich unseres Wissens um die erste Untersuchung kortikaler Reaktionen infolge experimenteller Schmerzen (Hitzereize) bei RA-Patienten. Die Stichprobe bestand aus sechs RA-Patienten und sechs gesunden Kontrollpersonen sowie einer früher untersuchten Gruppe von Patienten mit atypischem Gesichtsschmerz (AFP). Für jede VP wurden diejenigen Temperaturen bestimmt, welche reliabel als „nicht-schmerzhaft heiß“ bzw. „schmerzhaft heiß“ wahrgenommen wurden. Dabei bestand hinsichtlich der als „schmerzhaft heiß“ wahrgenommenen Temperatur kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen, die Kontrollgruppe wählte eine signifikant höhere Temperatur als die Patientengruppen. Sowohl RA-Patienten als auch AFP-Patienten wiesen eine signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwelle auf als die Gesunden. Die phasischen Hitzestimuli (vier pro Minute) wurden mit Hilfe einer Thermode am rechten Handrücken jeweils in drei Blöcken (Blockdauer zwei Minuten) appliziert.

Die RA-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikante Deaktivierungen im ACC (BA24 und BA32) und im DLPFC (laterales BA10), AFP-Patienten dagegen zeigten signifikante Aktivierungen im ACC (BA24) verglichen mit den gesunden Probanden. Jones & Derbyshire vermuteten, dass adaptive Verhaltensmodulationen der RA-Patienten für dieses Ergebnis verantwortlich sind: die Autoren verwiesen auf Studien von Keefe und Kollegen (Keefe et al., 1997; Keefe et al., 1991), in denen RA-Patienten überwiegend positive Copingstrategien entwickelten, während von AFP-Patienten bekannt sei, dass diese ungünstige Copingstrategien anwendeten, wie beispielsweise Katastrophisieren, verstärkte Aufmerksamkeitslenkung auf die affektive Schmerzkomponente und ähnliches. Als mögliche Ursache für die verschiedenen ACC-Aktivierungen in den beiden Gruppen wird also ein Unterschied in der Verarbeitung affektiver und attentionaler Schmerz Aspekte herangezogen. Es sei allerdings betont, dass ein direkter Vergleich zwischen RA- und AFP-Patienten in dieser Studie ausblieb.

Schweinhardt et al. (2008)

Hintergrund dieser Studie war insbesondere die Tatsache, dass die Schmerzwahrnehmung von RA-Patienten häufig nicht durch das Ausmaß der peripheren Pathologie der Erkrankung – entzündete und geschwollene Gelenke – erklärbar ist. Ziel war die Erfassung des kortikalen Aktivierungsmusters infolge Schmerzstimulation mittels fMRT, aber auch die Analyse einer möglichen Interaktion zwischen Schmerz und Depressivität. Zum Einsatz kamen klinisch bedeutsame Druckschmerzreize sowie experimentelle Hitzereize. Letztere wurden in das Design aufgenommen, um bestimmen zu können, inwiefern eine mögliche

Korrelation von Schmerz und Depressivität für krankheitsrelevanten Schmerz spezifisch ist oder ob diese auch auf experimentellen Schmerz generalisierbar sei. Das Ausmaß der Depressivität wurde mit Hilfe des *Beck Depression Inventory* (BDI) erfasst. Darüber hinaus wurde ein Maß zur Beschreibung des klinischen Schmerzes bestimmt („tender-to-swollen joint ratio“). Die Stichprobe dieser Studie bestand aus 20 RA-Patienten.

Es zeigten sich Aktivierungen in typischen Schmerzregionen (im Gegensatz zu Jones & Derbyshire (1997) auch im ACC) und zusätzlich vor allem starke MPFC-Aktivität, die mit Aktivierungen in der Amygdala und den BG einherging. Weiterhin waren unter anderem der DLPFC, PCC sowie der primäre motorische Kortex (M1) aktiviert. Die Aktivierung im MPFC korrelierte mit dem klinischen Schmerz der Patienten. Für die klinisch relevanten Druckschmerzreize ergab sich zudem eine Korrelation des MPFC-Clusters mit dem BDI-Score. Schweinhardt und Kollegen interpretierten diese Zusammenhänge als Hinweis darauf, dass Aktivität im Gebiet des MPFC zumindest teilweise zwischen dem Ausmaß der Depressivität und dem des erlebten klinischen Schmerzes vermittelt. Für Hitzeschmerzreize wurde dagegen keine signifikante Korrelation des BDI-Scores mit einem Hirncluster gefunden. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass beim chronischen Schmerz vorrangig emotionale kortikale Netzwerke und weniger diejenigen Hirnregionen aktiviert werden, welche bei akutem Schmerz feuern.

Eine Ursache der gegensätzlichen Ergebnisse ist vermutlich in den verschiedenen Studiendesigns zu finden. Während Jones & Derbyshire in der zitierten Arbeit ausschließlich mit experimentellen Hitzereizen arbeiteten, setzten Schweinhardt et al. neben Hitzestimulation auch die Stimulation mit einem klinisch durchaus relevanten Druckschmerzreiz ein. Allerdings verzichteten sie auf einen Vergleich der 20 RA-Patienten mit Gesunden. Würde der Druckschmerzreiz auch bei gesunden Personen zu Aktivierungen innerhalb der Schmerzmatrix und im MPFC führen, dann wären – im Rahmen üblicher Kontrastberechnungen – Deaktivierungen in der Patientengruppe zumindest theoretisch denkbar. Andererseits können die von Jones & Derbyshire gefundenen Deaktivierungen bei einer Stichprobengröße von sechs Patienten und sechs Gesunden nicht auf die Population übertragen werden.

Burgmer et al. (2010)

Die von Burgmer und Kollegen veröffentlichte Arbeit geht der Frage nach, inwieweit Patienten mit Fibromyalgie (fibromyalgia syndrome, FMS) veränderte Aktivierungsmuster im medialen Schmerzsystem, insbesondere in fronto-cingulären Hirnbereichen aufweisen. Unterschiede in der Schmerzverarbeitung von FMS-Patienten konnten im Vergleich zu Ge-

sunden bereits nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie soll dieser Vergleich auf die RA, welche im Gegensatz zum FMS als Erkrankung mit somatischer Schmerzsache betrachtet wird, ausgedehnt werden.

17 FMS-, 16 RA-Patienten sowie 17 gesunde Kontrollpersonen wurden mittels fMRT vor einem experimentellem Reiz (ein vier Millimeter langer und fünf bis sieben Millimeter tiefer Schnitt im rechten Unterarm) sowie danach untersucht (insgesamt vier Bedingungen: Preincision (vor dem Schnitt) sowie Postincision 1-3).

Ein Fibromyalgie-spezifisches Aktivierungsmuster konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden, das heißt, die Hirnaktivität der FMS-Patienten unterschied sich nicht signifikant von derjenigen der gesunden Teilnehmer. Die RA-Patienten zeigten jedoch im Vergleich zu den FMS-Patienten signifikant stärkere Aktivierungen im linken superior-medial-frontalen Gyrus, im linken mittleren frontalen Gyrus und im rechten Thalamus. Über die verschiedenen temporären Bedingungen hinweg ergab sich für die FMS-Patienten eine Deaktivierung im mittleren frontalen Gyrus, während RA-Patienten und Gesunde im genannten Cluster keine Aktivitätsänderung aufwiesen. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse als Beleg für eine gestörte Funktion des medialen Schmerzsystems bei FMS-Patienten, die sich offensichtlich als reduzierte Fähigkeit zur top-down-Regulation von Schmerzen manifestiert.

Kulkarni et al. (2007)

In einer neueren PET-Studie aus der Arbeitsgruppe um Jones wurde die Verarbeitung experimenteller und klinischer Reize innerhalb einer Gruppe von 12 Patienten mit *Osteoarthritis* verglichen (Kulkarni et al., 2007). Die funktionellen Daten wurden in drei verschiedenen Bedingungen (in randomisierter Reihenfolge) erhoben: klinischer Schmerz (moderater Knieschmerz), schmerzfreie Phase und experimenteller Hitzeschmerz, der ebenfalls in einer schmerzfreien Phase auf der Haut über dem betroffenen Knie appliziert wurde.

Für die klinische Schmerzbedingung zeigten sich im Vergleich zur experimentellen Hitzeschmerzbedingung höhere Aktivierungen in mehreren Gebieten der Schmerzmatrix (zum Beispiel im ACC, PFC, OIC (Insel/S2) und Thalamus) sowie in assoziierten limbischen (Amygdala) und motorischen Arealen (SMA und M1 rechtsseitig), wobei die größte Aktivierung im ACC auftrat. In anderen Arealen (wie den posterioren und inferioren parietalen Kortizes) fanden sich dagegen für die experimentelle Schmerzbedingung höhere Aktivierungen. Die Autoren schlussfolgerten, dass klinisch relevanter (Arthrose-) Schmerz nicht durch ein eigenständiges Hirnnetzwerk verarbeitet wird, sondern – genau wie experimen-

telle Schmerzstimuli – sowohl im lateralen als auch im medialen Schmerzsystem. Dabei wird allerdings das mediale, affektive Schmerzsystem der Schmerzmatrix durch klinische Reize stärker aktiviert. Hierfür wurde die größere emotionale Salienz dieser Stimuli im Vergleich zu alltagsirrelevanten Hitzestimuli verantwortlich gemacht. Dies ist auch eine mögliche Erklärung für die gefundenen Koaktivierungen in Amygdala, orbitofrontalem Kortex und Putamen – Areale, die unter anderem mit aversiver Konditionierung oder Angst assoziiert sind.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns der einzelnen Arbeiten kein zuverlässiger, direkter Vergleich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie möglich sein wird. Am ehesten werden sich die Ergebnisse von Jones & Derbyshire (1997) sowie von Schweinhardt et al. (2008) zu unseren Resultaten in Beziehung setzen lassen.

2.4.6 Psychologische und klinische Variablen

In diesem Abschnitt sollen Informationen bezüglich psychologischer und klinischer Variablen wiedergegeben werden, die Einfluss auf chronische Schmerzerkrankungen wie die RA nehmen können und somit im Rahmen der vorliegenden Studie erfasst wurden.

Coping

Bezüglich der RA wurde wiederholt eine geringe Korrelation zwischen Maßen der Krankheitsaktivität respektive -progression und der vom Patienten berichteten Einschränkung und Belastung beschrieben (Newman, S., 1993; Newman, S. P. & Revenson, 1993). So kommt es vor, dass Patienten mit ausgeprägten radiologischen Zeichen (Gelenkdestruktion) weniger stark betroffen erscheinen als andere, deren Erkrankung anhand objektiver Merkmale als eher mild zu bezeichnen ist. Ein Konzept, welches zum Verständnis dieses Phänomens beiträgt, ist das Coping.

Coping wird typischerweise als psychologischer, dynamischer Prozess definiert, der alle kognitiven, behavioralen und emotionalen Anstrengungen eines Individuums zur Bewältigung äußerer und/oder innerer Anforderungen (Stressoren) umfasst. Zweck dieser Bewältigungsstrategien ist die Vermeidung oder Linderung der negativen Konsequenzen eines Stressors – im Falle einer chronischen Erkrankung dieser selbst (Newman, S., 1993; Newman, S. P. & Revenson, 1993). Die Autoren unterscheiden verschiedene Copingstrategien, welche als Reaktion auf die individuelle Wahrnehmung einer Stresssituation eingesetzt werden:

- instrumentelle, problem-fokussierte Strategien (Planen und Durchführen spezieller Handlungen, die darauf abzielen, krankheitsassoziierte Hürden zu bewältigen), beispielsweise:
 - das Berücksichtigen potenzieller Morgensteifigkeit im Tagesplan,
- emotions-fokussierte Strategien (Bewältigung der emotionalen Belastungen (Gedanken, Gefühle) im Zusammenhang mit der Erkrankung), beispielsweise:
 - Bagatellisieren von Problemen,
 - Neudefinition der eigenen Situation und dessen, was im eigenen Leben wichtig erscheint,
 - Ablenkung,
 - Vermeidung,
- „gemischte“ Strategien, die sowohl zur Problem- als auch Emotionsbewältigung dienen, beispielsweise:
 - Informationssuche oder
 - Mobilisation emotionaler Unterstützung.

Das Coping-Konzept ist eng mit dem *Transaktionalen Stressmodell* nach Lazarus (1991) verknüpft, in welchem Coping-/Bewältigungsstrategien als Resultat der Bewertung von Stressoren sowie der Einschätzung persönlicher Bewältigungsressourcen betrachtet werden. Persönlichkeitseigenschaften, Kognitionen, soziodemografische Faktoren und soziale Ressourcen tragen zur Bewertung der Bedeutung und Belastung eines Stressors (*primary appraisal*) und der verfügbaren Copingstrategien (*secondary appraisal*) bei. Letztere repräsentieren die Selbstwirksamkeitsüberzeugungen eines Individuums und beeinflussen so wiederum die Bewertungen. Newman & Revenson (1993) verweisen auf eine ältere Arbeit von Lorig und Kollegen aus dem Jahr 1985, die einen Zusammenhang zwischen einer im Rahmen einer Intervention gesteigerten Selbstwirksamkeitsüberzeugung und reduziertem Schmerz bei RA-Patienten belegte. Umgekehrt führe das Gefühl, die Erkrankung nicht kontrollieren und bewältigen zu können (*gelernte Hilflosigkeit*), zu Depressivität und verringerten Versuchen, funktionale Copingstrategien einzusetzen.

In einem von Newman (1993) adaptierten Modell werden die Zusammenhänge von Rheumatoider Arthritis, Krankheitsfolgen und Copingstrategien zusammenfassend in Beziehung gesetzt (siehe Abb. 2-5, S. 55).

Depressivität/Depression

Die Depression ist eine Störung der Gemütslage, die mit Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Interessenverlust sowie Energie- und Antriebslosigkeit einhergeht. Von einer behandlungsbedürftigen Erkrankung wird ausgegangen, wenn diese Symptome mindestens zwei Wochen am Stück vorliegen. Die Abgrenzung einer depressiven Erkrankung von normalen, kurzzeitigen Verstimmungen, die umgangssprachlich ebenfalls häufig als Depressionen bezeichnet werden, erfolgt anhand der Dauer, Art und Intensität der Beschwerden. Meist liegen einer Depression mehrere Ursachen zugrunde; man spricht von einem multifaktoriellen Geschehen. Dabei wirken biologische, psychische und soziale Komponenten zusammen.

(Zubin & Spring, 1977, zitiert nach Robert Koch-Institut, 2006, S. 29)

Auf eine Darstellung der Klassifikation depressiver Störungen soll in dieser Arbeit verzichtet werden.

Generell besteht eine hohe Komorbiditätsrate von chronischen Schmerzen und Depression. So berichten Lépine & Briley (2004) von Schmerzsymptomen bei mehr als 75 % der Betroffenen einer depressiven Stichprobe. Eine mögliche kausale Richtung ist dabei nicht eindeutig zu klären. Lépine & Briley (2004) zitieren einerseits verschiedene Follow-Up-Studien, in denen vorhandener Schmerz zu einem früheren Zeitpunkt als wesentlicher Risikofaktor für den späteren Beginn einer Depression ausgemacht werden konnte. Andererseits berichten die Autoren von Untersuchungen, in denen vorhandene Depression die Wahrscheinlichkeit steigerte, nach einigen Jahren z. B. muskuloskeletale Schmerzstörungen zu entwickeln. Unabhängig von der Reihenfolge in der Pathogenese besteht eine Wechselwirkung von Depression und Schmerz.

Auch für die Rheumatoide Arthritis ist ein komorbides Auftreten von Depression nicht ungewöhnlich. In einer amerikanischen Studie wurden 10 298 Patienten auf das gemeinsame Vorkommen von RA und Depression oder kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Sieben Prozent der Betroffenen wiesen simultan die Diagnose einer Depression auf, während nur 5,9 % der untersuchten RA-Patienten unter einer komorbiden kardiovaskulären Erkrankung litten (Joyce et al., 2009).

Befunde bildgebender Studien

Von Studien mit depressiven Patienten ist bekannt, dass die neuronale Aktivität infolge Schmerzstimulation im Vergleich zu Gesunden verändert ist.

So untersuchten Strigo, Simmons, Matthews, Craig & Paulus (2008) in einer fMRT-Studie die neuronale Verarbeitung von Hitzeschmerzreizen bei Patienten mit der Diagnose *major depressive disorder* und gesunden Kontrollpersonen. Im Vergleich schmerzhafter gegen nicht-schmerzhafter Hitzestimuli ergab sich für die Depressiven in Bezug zur Kontrollgruppe verringerte Aktivierung in präfrontalen Bereichen (DLPFC, ACC).

Ein anderes Ergebnis fand sich in einer Studie von Bär et al. (2007), die ebenfalls depressive Patienten infolge Hitzestimulation mit unterschiedlich hohen Temperaturen untersuchten. Bei schmerzhafter Stimulation (45°C) fand sich eine erhöhte Aktivierung bei den Depressiven im Frontalkortex (VLPFC, DLPFC) sowie im Thalamus.

Von Interesse im Allgemeinen und für die vorliegende Studie im Besonderen ist auch, ob Depressivität – unabhängig von einer klinisch-psychiatrischen Diagnose – das Schmerzerleben bei Patienten mit chronischen Schmerzen moduliert.

Jensen und Kollegen (2010) untersuchten konkret den Einfluss depressiver Symptome auf die neuronale Verarbeitung von Druckschmerz bei Fibromyalgie-Patientinnen. Im Kontrast *Druckschmerz minus nicht-schmerzhafter Druck* konnten signifikante Aktivierungen in typischen Arealen der Schmerzmatrix nachgewiesen werden, doch wurde diese Hirnaktivität während des experimentellen Schmerzes nicht durch die depressive Symptomatik (erfasst mittels BDI) beeinflusst. Im Gegensatz dazu berichten Giesecke et al. in einer früheren Studie (2005) an Fibromyalgie-Patienten mittlere positive Korrelationen des verwendeten Depressivitätsmaßes mit den Aktivierungen in Amygdala und anteriorer Insel infolge schmerzhafter Druckstimuli. Damit scheint Depressivität bei Fibromyalgie-Patienten vor allem die neuronale Aktivität in affektiven Arealen zu modulieren.

Bereits in Kapitel 2.4.5 wurde die Studie von Schweinhardt et al. (2008) beschrieben, die eines der wenigen Beispiele bildgebender Untersuchungen an RA-Patienten repräsentiert. Hier konnte, ebenfalls für Druckschmerzreize, eine Korrelation der Aktivierung im MPFC mit dem BDI gezeigt werden ($r = 0,65$, $p < 0,01$), während für klinisch weniger bedeutende Hitzeschmerzreize keine Assoziation des MPFC-Clusters mit dem Wert des BDI gefunden wurden.

C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Eiweiß, dessen Blutkonzentration bei Entzündungen ansteigt. CRP gehört zu den so genannten Akute-Phase-Proteinen, die von kurzer Halbwerts- und kurzer Reaktionszeit gekennzeichnet sind. Mit diesen Charakteristika eignet sich CRP als unspezifischer Parameter insbesondere zur Verlaufskontrolle entzündlicher Prozesse. CRP „korreliert stärker mit subjektiven Aktivitätskriterien der rheumatoiden

Arthritis und reflektiert ihre Aktivität enger als die Blutsenkungsgeschwindigkeit“ (Miehle, 1999, S. 68).

Der Referenzbereich kann je nach Analysemethoden variieren. In der vorliegenden Studie zogen wir den von den einschließenden Studienärzten genutzten Normwert heran, bei dem eine CRP-Konzentration bis 7,5 Milligramm pro Liter (mg/l) für Erwachsene als normal gilt.

Befunde

Thompson & Carr (1997) analysierten in einer Stichprobe an 100 RA-Patienten den Zweijahres-Verlauf von Schmerz (gemessen mittels visueller Analogskala, VAS), Anzahl geschwollener Gelenke und CRP. Zweiundsiebzig Prozent der Patienten zeigten einen linearen Zusammenhang der genannten Variablen, der von den Autoren jedoch nicht konkret beziffert wird. Für etwa ein Drittel der Patienten galt die lineare Korrelation jedoch nicht. Diese Gruppe differenzierte sich in eine Subgruppe mit Schmerzen trotz fehlender Krankheitsaktivität (Schmerz mindestens 20 mm VAS bei CRP < 10 mg/l; keine geschwollenen Gelenke) und eine andere Subgruppe, die trotz vorhandener objektiver Entzündungszeichen (CRP > 15 mg/l; teilweise geschwollene Gelenke) keinen Schmerz empfand.

Rojkovich & Gibson (1998) untersuchten bei 252 RA-Patienten die Korrelationen von Inflammation (CRP) mit Bewegungs- und Ruheschmerz (erfasst mittels VAS, jeweils am Tag) und zwischen CRP und nächtlichem Schmerz (ebenfalls VAS). Es bestanden keine Zusammenhänge von Entzündungsausmaß und Schmerz am Tag; lediglich Nachtschmerz korrelierte signifikant mit CRP, wenn auch eher schwach ($r = 0,202$, $p < 0,005$).

Somit liegen insgesamt uneinheitliche Befunde bezüglich des Zusammenhangs von CRP und Schmerzvariablen vor.

3 Fragestellungen und Hypothesen

Die folgenden zwei Kapitel sind der Erläuterung der unserer Studie zugrunde liegenden Fragestellungen und Hypothesen gewidmet. Kapitel 3.1 fokussiert dabei auf die Gegenüberstellung von RA-Patienten und gesunden Vergleichspersonen hinsichtlich der Verhaltensdaten sowie der kortikalen Verarbeitung von Bewegungsstimuli. Kapitel 3.2 rückt die Frage nach dem Einfluss klinischer und psychologischer Faktoren auf die Schmerzverarbeitung bei RA-Patienten in den Mittelpunkt.

3.1 Fragestellungen und Hypothesen zu den Verhaltensdaten sowie der kortikalen Verarbeitung von Bewegungsreizen

Wie im Kapitel 2.3.2 dargelegt, sind von der üblichen Schmerzmatrix abweichende Aktivierungsmuster für verschiedene chronische Schmerzerkrankungen berichtet worden, unter anderem für Phantomschmerz, chronische Rückenschmerzen oder für neuropathische Schmerzen (z. B. CRPS). Diese Abweichungen infolge kortikaler Reorganisationsprozesse äußerten sich beispielsweise als Umorganisation in der Somatotopie („Verschiebungen“ von Repräsentationszonen), als Aktivitätszunahme in bestimmten Arealen oder in Form zusätzlich rekrutierter Gebiete.

Entzündliche chronische Schmerzerkrankungen im Allgemeinen und die RA im Speziellen standen bisher nicht maßgeblich im Fokus bildgebender Forschung. Bekannt ist, dass chronische Entzündungen strukturelle und funktionelle Veränderungen an A δ - und C-Nozizeptoren hervorrufen können, was mit sensibilisierter Schmerzwahrnehmung einhergehen kann (Weiss & Miltner, 2006). In einer eigenen Untersuchung im Rahmen einer Diplomarbeit am Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena konnte dies für RA-Patienten überprüft werden (Neumer, 2006). Hierbei nahmen RA-Patienten Laserhitzereize auf ein betroffenes Gelenk (Metakarpophalangealgelenk II, MCP II) nach C-Faser-Stimulationen tendenziell intensiver wahr als Gesunde, was für eine Sensibilisierung spricht. Unklar blieb in dieser Studie, ob dies auf periphere oder zentrale Sensibilisierungsprozesse zurückzuführen ist. Es ist allerdings zu erwarten, dass im Laufe der Chronifizierung von schmerzhaften Entzündungszuständen – und somit konkret im Verlauf der RA – nicht nur periphere, sondern auch zentrale neuroplastische Prozesse angestoßen werden, beispielsweise eine Veränderung der zentralen funktionellen Organisation der Schmerzmatrix. Die wenigen relevanten bildgebenden Studien berichten jedoch inkonsistente Ergebnisse (siehe Kap. 2.4.5). Daraus resultierte die

Motivation, die Schmerzmatrix bei RA-Patienten zu untersuchen und in die aktuell bekannte Datenlage einzuordnen. Die erste wesentliche Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist somit, die Aktivierungen innerhalb der Schmerzmatrix infolge einer Stimulation bei Patienten mit RA und gesunden, alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollpersonen zu vergleichen. Als Untersuchungsgegenstand sollen die mittels fMRT erfassten zerebralen Aktivierungen (BOLD-Signal, siehe Kap. 4.1) infolge eines für RA-Patienten klinisch hoch relevanten, semi-standardisierten Bewegungsreizes dienen. Hierbei wird der üblichen Gelenktopographie der RA Rechnung getragen: typischerweise zeigt sich ein symmetrisches Befallsmuster der kleinen Gelenke (Jungnitsch, 2003; Miehle, 1999). Mit Hilfe einer eigens dafür angefertigten Schiene führen die Probanden einfache Bewegungen der Finger gegen drei unterschiedliche Belastungsstufen aus, bei denen ausschließlich die MCP II bis V aktiviert werden. Die Aufgabe besteht darin, eine an der Schiene befestigte Klappe durch Druckausübung zu bewegen. Eine ausführliche Beschreibung des Experiments erfolgt in Abschnitt 4.1.1.

In Kapitel 2.3.2 wurde bereits angedeutet, dass möglicherweise Subgruppen der RA existieren. Bei einem großen Teil der Patienten ist das Krankheitsgeschehen stark an das aktuelle Entzündungsausmaß gekoppelt – je stärker die Gelenkentzündung, desto stärker sind das klinische Bild und die wahrgenommene Schmerzintensität ausgeprägt. Aus Gesprächen mit den einschließenden Studienärzten ist bekannt, dass diese Subgruppe deutliche Besserung erfährt, sobald die Entzündung medikamentös erfolgreich eingedämmt werden kann. Ein anderer Teil der RA-Patienten zeigt dagegen kein ausgeprägtes Entzündungskorrelat. Zwar scheint ein initialer Inflammationsprozess stattgefunden zu haben, doch diese Patienten leiden im Gegensatz zur zuvor beschriebenen Gruppe nicht unter schubartigen Entzündungsphasen. Trotz dieses fehlenden physiologischen Substrats berichten die Betroffenen regelmäßig Gelenkschmerzen. Von der beschriebenen Diskrepanz zwischen Gelenkpathologie und Entzündung berichten auch Boers (2008) und Schweinhardt et al. (2008). Gerade für die Subgruppe ohne Entzündung ist eine „Verselbstständigung“ des Schmerzes, vermittelt über kortikale neuroplastische Prozesse, als Basis anhaltender und wiederkehrender Schmerzen anzunehmen. Theoretisch untermauert werden die klinischen Beobachtungen durch das Arbeitsmodell chronischer Schmerzen von Apkarian et al. (2009; siehe Kap. 2.3.2). Im Modell wird die Verarbeitung inflammatorischen Schmerzes als der Verarbeitung akuten Schmerzes höchst ähnlich beschrieben und mit Aktivität in lateralen, sensorisch-diskriminativen Hirnarealen assoziiert. Chronische Schmerzstimuli führen nicht zu relevanter Aktivitätszunahme im lateralen Schmerzsystem. Im Unterschied dazu findet nach Auffassung der Autoren chronische Schmerzverarbeitung verstärkt in medialen, emo-

tional-affektiven Gebieten statt. Im Laufe von Chronifizierung erfolgt somit eine Akzentuierung medialer Schmerzbahnen. Vor diesem Hintergrund wird bei der Analyse der Daten eine Differenzierung der Patientenstichprobe in zwei Subgruppen erfolgen: **RA_A** – RA-Patienten mit erhöhtem Entzündungsmaß (akuter/inflammatorischer Schmerz) und **RA_B** – RA-Patienten mit normgerechtem Entzündungsmaß (chronischer Schmerz). Die Daten beider Gruppen werden jeweils mit denen alters- und geschlechtsparallelisierter gesunder Kontrollpersonen verglichen. Es wurden zwei Kontrollgruppen rekrutiert, da Unterschiede im Alter und Geschlecht zwischen den Patientensubgruppen im Vorfeld nicht auszuschließen waren.

Basierend auf den vorgenannten Hintergründen werden folgende Hypothesen abgeleitet (statistische Hypothesen werden in Kapitel 4.1.3 dargestellt):

Verhaltensdaten

Hypothese 1

RA_A-Patienten erleben die Bewegungsaufgabe generell schmerzhafter als gesunde Kontrollpersonen.

Hypothese 2

RA_B-Patienten erleben die Bewegungsaufgabe generell schmerzhafter als gesunde Kontrollpersonen.

Kortikale Aktivierung

Hypothese 3

RA_A-Patienten zeigen im Zusammenhang mit Bewegungsreizen stärkere BOLD-Antworten als gesunde Kontrollpersonen.

Hypothese 4

RA_B-Patienten zeigen im Zusammenhang mit Bewegungsreizen stärkere BOLD-Antworten als gesunde Kontrollpersonen.

Aufgrund der Inkonsistenz bisher berichteter Ergebnisse erscheint es nicht ratsam, zur Überprüfung der Hypothesen 3 und 4 eine spezifische Auswahl von Hirnarealen heranzuziehen. Wäre die Befundlage eindeutig, das heißt, wenn konsistent ausschließlich Aktivierungen in Gebieten der Schmerzmatrix gefunden worden wären, dann wäre es angemessen, die Analyse der Hypothesen 3 und 4 auf diese Areale zu beschränken. Teilweise wurden übereinstimmende Aktivierungen in der Schmerzmatrix gefunden. Doch immer wieder fanden sich auch widersprüchliche Ergebnisse, so zum Beispiel Aktivierungen des ACC

(Baliki et al., 2006; Schweinhardt et al., 2008), teilweise aber auch Deaktivierungen des ACC, zumindest relativ zu Gesunden (Jones, A. K. P. & Derbyshire, 1997). Häufig wurde Aktivität in weiteren, der klassischen Schmerzmatrix nicht zugehörigen Arealen berichtet, beispielsweise im PFC (Apkarian, 2008; Baliki et al., 2006; Maihöfner et al., 2010). Aus diesem Grund sollen die beiden Hypothesen zur funktionellen kortikalen Aktivität infolge einer klinisch bedeutsamen Bewegungsstimulation mittels einer so genannten *whole-brain-Analyse* beantwortet werden – das heißt, die statistische Analyse der Hirnaktivierungen wird nicht auf bestimmte Areale beschränkt, sondern nutzt das ganze Gehirn (siehe auch Kap. 4.1.3.2).

Ergänzend zu den genannten Hypothesen 3 und 4 werden zwei weitere Analysen durchgeführt. Zum einen erscheint vor dem Hintergrund der angenommenen, auf das Entzündungsausmaß bezogenen Unterschiede ein direkter Vergleich zwischen den Subgruppen (RA_A vs. RA_B) naheliegend und logisch konsequent. Zum anderen dürfte ein Unterschied in den Hirnaktivierungen infolge der motorischen Stimulation zwischen allen Patienten und allen Kontrollen im Allgemeinen bestehen (alle-RA vs. alle-KON). Dieser wäre – unabhängig von der Entzündungsvarianz innerhalb der gesamten Patientengruppe – auf die Unterschiede im Schmerzempfinden zwischen Patienten und Gesunden zurückzuführen. Beide zusätzlich durchgeführten Analysen folgen einem whole-brain-Ansatz.

3.2 Fragestellungen und Hypothesen zur Modulation der Schmerzverarbeitung durch klinische und psychologische Variablen

Ein zweiter Hypothesenkomplex befasst sich mit der Frage, inwiefern mögliche Aktivierungsmuster bei RA-Patienten durch klinische und psychologische Variablen moduliert werden.

Die Analysen werden, basierend auf in der Literatur berichteten Befunden (siehe Kap. 2.4.5 und 2.4.6), zunächst auf bestimmte Hirnareale begrenzt (so genannte maskenbasierte ROI-Analyse, ROI = Region of Interest). Da bisherige Befunde jedoch nicht grundsätzlich auf die RA respektive auf das Design der vorliegenden Arbeit generalisiert werden können, werden alle Hypothesen zur Modulation der Hirnaktivierungsmuster zusätzlich mit Hilfe explorativer whole-brain-Analysen überprüft.

Aktueller Schmerz

Es ist anzunehmen, dass die typischen Schmerzareale bei Patienten, welche vor der Untersuchung Schmerzen angeben, bereits aktiviert sind. Eine weitere Aktivierung durch den

Bewegungsreiz über die Belastungsstufen hinweg ist nicht auszuschließen, dürfte allerdings geringer ausfallen als bei Patienten, die vor dem Experiment keinen beziehungsweise nur niedrigen aktuellen Schmerz berichten. Die Hypothese lautet entsprechend:

Hypothese 5

Je größer der vor der Untersuchung gemessene RA-Schmerz, desto geringer ist die Aktivierung in den Arealen der Schmerzmatrix infolge experimenteller Bewegungsstimulation.

Schmerzverlauf

Wir erwarten, dass sich die wahrgenommene Schmerzintensität in der neuronalen Aktivität in typischen Schmerzarealen widerspiegelt. Dabei wird angenommen, dass das Intensitätsrating mit Belastungssteigerung zunimmt. Folgende Hypothese wird abgeleitet:

Hypothese 6

Je größer die Schmerzzunahme von Belastungsstufe 1 zu Belastungsstufe 3, desto stärker ist die Aktivierung von Belastungsstufe 1 zu Belastungsstufe 3 in den Arealen der Schmerzmatrix infolge experimenteller Bewegungsstimulation.

C-reaktives Protein

Trotz der inkonsistenten Ergebnisse früherer Studien (siehe Kap. 2.4.6) nehmen wir grundsätzlich einen positiven linearen Zusammenhang von Entzündung und neuronaler Aktivität infolge Schmerzstimulation an. Die Stärke der aktuellen Entzündung sollte das Ausmaß des wahrgenommenen Schmerzes beeinflussen und sich kortikal in der Aktivierung der typischen Schmerzareale niederschlagen. Die Hypothese lautet demzufolge:

Hypothese 7

Je größer die Entzündungsaktivität (CRP), desto stärker ist die neuronale Aktivität in der Patientengruppe in den Arealen der Schmerzmatrix infolge experimenteller Bewegungsstimulation.

Coping

Es wird angenommen, dass kognitive Copingstrategien wie Katastrophisieren mit aufmerksamkeitsbezogenen Hirnmechanismen assoziiert sind. Für Fibromyalgie-Patienten wurden tatsächlich positive Zusammenhänge mittlerer Stärke zwischen Katastrophisieren und der Aktivierung in frontalen, aufmerksamkeitsrelevanten Arealen (DLPFC, MPFC, ACC) berichtet (Gracely et al. (2004), siehe Kap. 2.4.6). Zwar zeigten RA-Patienten in einem Vergleich mit Fibromyalgie-Patienten signifikant niedrigere Werte auf der Subskala Katastrophisieren des Coping Strategies Questionnaire (Hassett, Cone, Patella & Sigal, 2000), dennoch kann angenommen werden, dass es sich bei der Korrelation von

Katastrophisieren und Hirnaktivität um einen störungsunspezifischen Mechanismus handelt, der generell bei chronischen Erkrankungen greift. Daraus leitet sich folgende Hypothese ab:

Hypothese 8

Je stärker RA-Patienten katastrophisieren, desto stärker ist die neuronale Aktivität in frontalen Arealen infolge experimenteller Bewegungsstimulation.

Depressivität

In einer Studie an RA-Patienten fanden Schweinhardt et al. (2008) mittels explorativer Analysen einen positiven Zusammenhang des BDI-Scores mit der Aktivierung im MPFC (siehe Kap. 2.4.2 und 2.4.6). Wir möchten prüfen, ob diese Assoziation anhand der vorliegenden Patientenstichprobe reproduziert werden kann. Die entsprechende Hypothese lautet wie folgt:

Hypothese 9

Je größer die Depressivität von RA-Patienten, desto stärker ist die neuronale Aktivität in frontalen Arealen infolge experimenteller Bewegungsstimulation.

4 Experiment zur Aktivierung der Schmerzmatrix bei RA-Patienten

Der erste Abschnitt dieses Kapitels dient der genauen Beschreibung aller von uns im Rahmen der vorliegenden Studie eingesetzten Methoden (Kap. 4.1). Dabei wird auf das experimentelle Design (Kap. 4.1.1), den konkreten Versuchsablauf (Kap. 4.1.2) sowie alle relevanten Aspekte der Datenanalyse (Kap. 4.1.3) fokussiert. Anschließend erfolgt eine Deskription der untersuchten Stichprobe (Kap. 4.2).

4.1 Methode

Bei der vorliegenden Studie kam die zur Darstellung funktioneller Hirnaktivierungen etablierte Methode der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) zum Einsatz. Mit ihrer Hilfe „lassen sich kortikale Reaktionen auf externe Reize mit einer [...] überlegenen räumlichen Auflösung bei einer zeitlichen Auflösung von einigen Sekunden bis hin zu einigen 100 Millisekunden völlig nicht-invasiv messen“ (Jäncke & Lutz, 2005, S. 78). Der lokale Sauerstoffgehalt des Blutes ist der relevante Parameter für die fMRT-Signalentstehung. In der vorliegenden Studie wurde der so genannte BOLD-Effekt (*Blood Oxygenation Level Dependent*) zur Darstellung von Kontrastveränderungen im MR-Bild genutzt. Für ausführliche Einblicke in die Grundlagen der fMRT sei an dieser Stelle auf Jäncke (2005) oder Huettel, Song & McCarthy (2009) verwiesen.

4.1.1 Experimentelles Design

Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit sind die fMRT-Aktivierungen (BOLD-Signale) infolge eines für RA-Patienten klinisch bedeutsamen Reizes. Um ein schnelles Zu- und Abschalten der experimentellen Bedingungen zu gewährleisten und dabei trotzdem einen möglichst alltagsrelevanten Schmerzreiz provozieren zu können, entschieden wir uns für die Durchführung einer Bewegung der Finger, welche in einer für RA-Patienten im Allgemeinen schmerzhaften Stimulation der Fingergrundgelenke (MCP II-V) resultiert. Zur Standardisierung der Bewegungsausführung wurde eine MRT-geeignete Schiene entwickelt, die ein Abweichen vom gewünschten Ablauf weitestgehend verhinderte. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, eine an der Schiene befestigte Klappe durch Druckausübung der dominanten Hand von einer Ausgangs- in eine Zielposition zu bringen (siehe Abb. 4-1, S. 66).

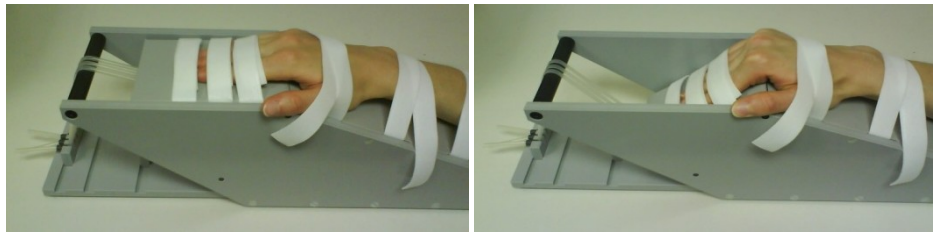


Abb. 4-1: Schiene zur Stimulation der Fingergrundgelenke
links: Ausgangsposition, rechts: Zielposition.

Die Stimulation der MCP-Gelenke erfolgte gegen drei verschiedene Belastungsstufen (B1, B2, B3) in einem Blockdesign, welches in Abb. 4-2 schematisch dargestellt wird.

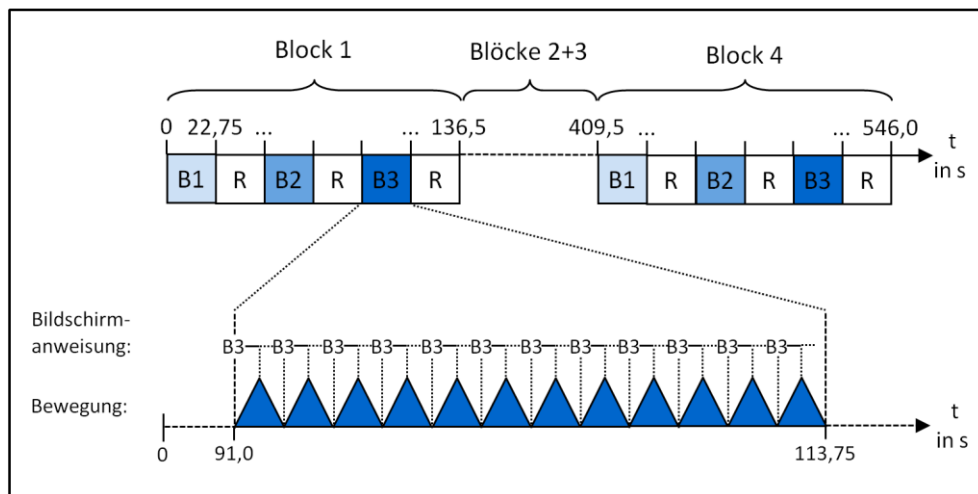


Abb. 4-2: Experimentelles Design (schematisch)

B1, B2, B3: Belastungsstufe 1, 2, 3; **R:** Ruhe; **t in s:** Zeit in Sekunden; **oben:** Darstellung der vier Blöcke; **unten:** beispielhafte Darstellung einer Blockphase; die über den Bildschirm eingeblendeten Anweisungen (je 12 mal rhythmisches Einblenden der Bewegungsinstruktion) werden hier in Kurzform (beispielhaft „B3“) aufgeführt; die gefüllten Dreiecke symbolisieren den Bewegungsvorgang, wobei die Spitze des Dreiecks die Zielposition der Bewegung repräsentiert.

Pro Block wurden drei Bewegungsphasen sequenzieller Belastungsstufen absolviert. Nach den Bewegungsphasen wurden jeweils Ruhephasen derselben Dauer eingefügt, so dass bei einer Phasenlänge von 22,75 Sekunden eine Gesamtdauer der funktionellen Messung von 9,1 Minuten resultierte. Die Ruhephasen stellen dabei eine niedrigschwellige Kontrollbedingung dar ("low level control state", definiert nach Raichle & Snyder, 2007, S. 1087), in welcher die Versuchspersonen in passiver Ruhe einen Bildschirm betrachten. Das Experiment wurde durch die Software Presentation gesteuert, welche auch den Rhythmus der Bewegungen mittels über einen Bildschirm eingeblendeter Anweisungen vorgab. Pro Phase erschienen je zwölf Bewegungsanweisungen, je nach Belastungsstufe entweder „Bewegung 1“, „Bewegung 2“ oder „Bewegung 3“. Auch während der Ruhephasen wurde die Anweisung „Ruhe“ jeweils zwölf Mal dargeboten. Hintergrund dessen war das Ziel, alle Parameter mit Ausnahme der Belastungsstufe konstant zu halten. Die visuellen Anweisun-

gen wurden durch Einblenden des jeweiligen Textes übermittelt. Dabei stand die Anweisung für etwa eine Sekunde auf dem Bildschirm, gefolgt von einem leeren Bildschirm von ebenfalls circa einer Sekunde, sodass der Rhythmus von einem Bewegungszyklus (Einnehmen der Zielposition – Rückführen zur Ausgangsposition) circa alle zwei Sekunden vorgegeben wurde.

4.1.2 Versuchsablauf

Die Erhebung der fMRT-Daten erfolgte im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) des Universitätsklinikums Jena.

Zunächst wurden die Teilnehmer über die Aufgabe und den genauen Ablauf der Untersuchung informiert. Sofern mögliche Fragen zum Experiment beantwortet waren und die Teilnehmer ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, erfolgte ein ärztliches Gespräch zu Aufklärung über mögliche Risiken einer fMRT-Untersuchung und zur Überprüfung der MRT-Tauglichkeit der potenziellen Probanden. Unter der Voraussetzung beiderseitigen Einverständnisses erfolgte nun eine Fragebogenerhebung (siehe Tab. 4-1, S. 68) zur Erfassung krankheitsbezogener und psychischer, schmerzrelevanter Merkmale.

Im Anschluss an die Fragebogenerhebung begann die unmittelbare Vorbereitung auf das Experiment. Die Bewegungsabläufe, welche während der Messung ausgeführt werden sollten, wurden zunächst außerhalb des Gerätes geübt. Schließlich wurden die Teilnehmer gebeten, alle ferromagnetischen Gegenstände (Schmuck, Zahnersatz u. ä.) abzulegen. Probanden, die auf das Tragen einer Brille angewiesen waren, erhielten ein MRT-taugliches Modell in entsprechender Stärke. Im Anschluss daran wurden die VP in den eigentlichen Messraum begleitet, wo sie nach Anleitung des diensthabenden medizinisch-technischen Assistenten (MTA) auf dem MRT-Tisch liegend eine möglichst bequeme Position einnahmen. Die Probanden erhielten Kopfhörer als Lärmschutz sowie eine Klingel, welche bei möglichen Notfällen den Abbruch der Untersuchung sicherte. Die rechte Hand und der rechte Unterarm wurden auf die speziell angefertigte Schiene gelegt und mittels Klettverschlüssen fixiert. Auch der rechte Oberarm wurde mit Hilfe eines weiteren Klettgurtes fixiert, so dass Bewegungen aus dem Schultergelenk weitgehend verhindert wurden. Darüber hinaus wurden die Versuchspersonen nochmals darauf hingewiesen, während der gesamten Untersuchung ruhig liegen zu bleiben, die Bewegungsaufgabe tatsächlich nur mit der Hand auszuführen und insbesondere den Kopf nicht zu bewegen. Zusätzlich wurde der Kopf mit Hilfe eines Vakuumkissens in der Kopfspule liegend fixiert. Durch eine Gegensprechanlage konnte mit den Teilnehmern kommuniziert werden. Weiterhin konnte durch eine Scheibe Sichtkontrolle gewährleistet werden. Während der Aufzeichnung der funktio-

nellen Daten war eine Mitarbeiterin der Studie im Messraum anwesend. Ihre Aufgabe war einerseits die manuelle Einstellung der jeweils erforderlichen Belastungsstufe und andererseits eine Sichtkontrolle des Bewegungsablaufes.

Tab. 4-1: Verwendete Instrumente – Überblick

Instrument	Norm-/Referenz- oder Cut-off-Werte		
RADAI – Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (Fransen, Langenegger, Michel & Stucki, 2000)	Normwert RADAI-Score: Median (Interquartilbereich (IQR)) = 3,0 (3,2) Stichprobe: RA-Patienten (N = 564)		
BDI-II – Beck Depressionsinventar II (Hautzinger, Keller & Kühner, 2009)	Cut-off-Werte 0 bis 8 Punkte: keine Depression; 9 bis 13 Punkte: minimale Depression; 14 bis 19 Punkte: milde Depression; 20 bis 28 Punkte: mittlere Depression; 29 bis 63 Punkte: starke Depression		
FSS – Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (Flor, Behle & Birbaumer, 1993)	Skala Katastrophisieren	MW	Std
	Stichprobe: CBP-Patienten (N = 213)	2,03	1,22
	Stichprobe: Gesunde (N = 37)	0,85	0,80
	Skala Coping	MW	Std
	Stichprobe: CBP-Patienten (N = 212)	2,96	0,91
	Stichprobe: Gesunde (N = 36)	3,37	1,13
FKV – Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (Muthny, 1989)	gemischte Stichprobe mit Dialyse-Patienten und Brustkrebs-Patientinnen (insgesamt N = 319):		
	Skala	MW	Std
	FKV-1: Problemanalyse u. Lösungsverhalten	3,07	0,94
	FKV-2: Depressive Verarbeitung	2,57	1,10
	FKV-3: Hedonismus	2,95	0,85
	FKV-4: Religiosität u. Sinnsuche	2,36	1,08
	FKV-5: Misstrauen u. Pessimismus	2,63	1,04
	FKV-6: Kognitive Vermeidung u. Dissimulation	2,61	0,98
	FKV-7: Ablenkung u. Selbstaufwertung	2,67	0,88
	FKV-8: Gefühlskontrolle u. sozialer Rückzug	2,60	0,86
	FKV-9: Regressive Tendenz	1,93	0,90
	FKV-10: Relativierung durch Vergleich	3,53	0,98
	FKV-11: Compliance-Strategien u. Arztvertrauen	4,25	0,77
	FKV-12: Selbstermutigung	3,54	1,00
SF-36 – Fragebogen zum Gesundheitszustand (Bullinger & Kirchberger, 1998)	Normwerte differenziert nach Geschlecht und Altersgruppen (siehe Bullinger & Kirchberger, 1998)		

N: Anzahl; MW: Mittelwert; Std: Standardabweichung

Die Aufnahme der anatomischen und funktionellen MR-Daten erfolgte mit einem 3 Tesla Magnet-Resonanz-Tomografen (3 Tesla Magnetom Trio A Tim System, Siemens AG,

Deutschland). Zunächst wurde eine T1-gewichtete anatomische Aufnahme des Gehirns (Highres) durchgeführt (Schichtanzahl 192, Echozeit (TE) = 5 ms, Field of View (FoV) = 192 x 192, Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm). Es folgte eine so genannte Shimming-Prozedur zur Reduktion der Inhomogenität des Magnetfeldes über der zu untersuchenden Körperregion, wodurch die Bildqualität verbessert wird (Huettel et al., 2009). Schließlich wurden die funktionellen Aktivierungsdaten mit 196 Volumes unter Verwendung einer T2*-gewichteten Echoplanar-Sequenz aufgezeichnet (TE = 30 ms, Flip-Winkel = 90°, FoV = 192 x 192, Matrixgröße = 128, Repetitionszeit (TR) = 2800 ms). Jedes Volume beinhaltete 40 Schichten (Schichtdicke = 3 mm, -abstand = 0,3 mm, Voxelgröße 1,5 x 1,5 x 3 mm).

Nach Beendigung der Datenaufzeichnung wurden alle Teilnehmer gebeten, die subjektiv wahrgenommene Anstrengung, die zur Ausübung der Bewegung aufgebracht werden musste, sowie die erlebte Schmerzintensität für jede der Belastungsstufen auf einer Numerischen Rating Skala (NRS) mit den beiden Ankern „Null“ (überhaupt kein/e Anstrengung/Schmerz) und „Einhundert“ (größte/r vorstellbare/r Anstrengung/Schmerz) einzuschätzen. Abschließend wurde den RA-Patienten eine geringe Menge Blut zur Bestimmung der aktuellen Entzündungsparameter (CRP, BSG) entnommen. Diese Prozedur wurde bei den Kontrollpersonen nicht durchgeführt.

Insgesamt dauerte der vollständige Untersuchungsablauf inklusive Fragebogenerhebung sowie Vor- und Nachbereitungszeit der Probanden circa zwei Stunden.

4.1.3 Datenanalyse

4.1.3.1 Analyse der Verhaltensdaten

Die deskriptive und inferenzstatistische Auswertung der erhobenen Verhaltensdaten (Schmerzintensitäts- und Anstrengungsratings) sowie der psychometrischen Fragebögen wurde mit der Software *IBM SPSS Statistics* (Version 18.0.2, SPSS Inc., © IBM Corporation 2010) durchgeführt.

Die Hypothesen 1 und 2 wurden jeweils mit Hilfe multivariater Varianzanalysen (MANOVA) überprüft, welche angewendet werden, „wenn sich die inhaltliche Fragestellung bzw. die zu untersuchenden statistischen Hypothesen auf mehrere abhängige Variablen beziehen“ (Rudolf & Müller, 2003, S. 95). Im vorliegenden Fall wird die globale inhaltliche Hypothese getestet, dass RA-Patienten die experimentelle Bewegungsaufgabe generell schmerzhafter wahrnehmen als Gesunde. Dabei setzt sich das Konstrukt „Schmerzempfinden“ hier aus den drei abhängigen Variablen „Schmerz bei Belastungsstufe 1“, „Schmerz bei Belastungsstufe 2“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 3“ zusammen. Um das Problem der α -Fehler-Kumulation zu umgehen, kommt eine multivariate Teststa-

tistik zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde im Vorfeld der Berechnung auf $\alpha = 0,025$ (einseitig) festgesetzt. Die gewählte Auswertungsmethode gestattet allerdings lediglich zweiseitiges (ungerichtetes) Testen. Somit galten Ergebnisse als signifikant, deren Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p \leq 0,05$ lag. Die ungerichteten statistischen Hypothesen lauteten $H_0: \mu_0 = \mu_1$ und $H_1: \mu_0 \neq \mu_1$. Dabei wurden jeweils nur diejenigen Patienten und Kontrollpersonen in die Analysen eingeschlossen, welche auch in die fMRT-Auswertungen eingingen. Die jeweilige Stichprobengröße ist den einzelnen Output-Dateien zu entnehmen (siehe beigefügte CD-ROM, Ordner Hypothese 1 und Hypothese 2).

Die Methode der MANOVA erfordert zur Berechnung der Prüfgrößen (im Statistikprogramm SPSS) gleiche Stichprobengrößen in den einzelnen Faktorstufen. Im vorliegenden Datensatz führte dies dazu, dass Patienten, welche aufgrund ihrer rheumatischen Schmerzen lediglich zwei Belastungsstufen absolvieren konnten, automatisch von der Berechnung ausgeschlossen wurden. Um dennoch auch diese Patienten bei der Beantwortung der Hypothesen berücksichtigen zu können, wurde jeweils eine zweite MANOVA angeschlossen, in welcher nur zwei Ratingvariablen („Schmerz bei Belastungsstufe 1“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 2“) als abhängige Variablen betrachtet wurden.

4.1.3.2 Analyse der fMRT-Daten

Die Vorverarbeitung und Auswertung der strukturellen und funktionellen MRT-Daten wurde unter Verwendung der Software *BrainVoyager QX* (Version 2.2.1, Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) realisiert.

Da die importierten Rohdaten artefaktbelastet und die gemessenen Signalveränderungen sehr gering sind, müssen die Daten zunächst zum Zweck der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses bzw. zum Ausschluss von Fehlerquellen vorverarbeitet werden.

Vorverarbeitung der anatomischen Rohdaten

Zunächst wurde mit Hilfe einer Fourier-Transformation eine *dreidimensionale Abbildung* des Gehirns jedes Studienteilnehmers erstellt. Da Gehirne in ihrer Form und Größe interindividuell stark variieren, wurden die Abbildungen einer *räumlichen Normalisierung* unterzogen. Hierbei wurden die Daten der einzelnen Probanden in das Koordinatensystem von Talairach und Tournoux (1988) transferiert, dessen Punkte einer neuroanatomischen Struktur innerhalb eines Referenzgehirns zugeordnet sind. Interindividuelle Strukturunterschiede wurden in einem weiteren Vorverarbeitungsschritt durch eine *räumliche Glättung* minimiert, so dass die anatomischen Aufnahmen weiter präzisiert wurden.

Vorverarbeitung der funktionellen Rohdaten

Aus den funktionellen Rohdaten wurde unter Verwendung einer Fourier-Transformation ein *zweidimensionales Abbild* des Gehirns der einzelnen Versuchspersonen rekonstruiert. Die ersten vier der 196 Volumes wurden jedoch ausgeschlossen, da diese zu Beginn der funktionellen Messung zunächst dem Erreichen einer ausgeglichenen Gewebemagnetisierung dienen. Um Fehlerquellen minimieren zu können, erfolgte die Entfernung eventueller linearer Driftkomponenten aus den Zeitreihen der Voxel (*Linear Trend Removal*). Da die Position des Gehirns aufgrund von Kopfbewegungen über die Zeit variieren kann, wurde simultan eine *geometrische Bewegungskorrektur* durchgeführt. Hierbei werden die Volumes so transformiert, dass die Gehirnabbildung innerhalb jedes Volumes mit der Abbildung in jedem anderen Volume übereinstimmt. Anschließend können die vom Programm ausgegebenen Transformationsparameter hinsichtlich des Ausmaßes der Abweichungen von der ursprünglichen Kopfposition überprüft werden. Im Falle zu großer Abweichungen (Grenzwert 2 mm) müssen Probanden von den weiteren Analysen ausgeschlossen werden. Das traf in der vorliegenden Arbeit auf eine RA-Patientin und fünf Kontrollpersonen zu. Im folgenden Schritt wurden anatomische und funktionelle Aufnahmen der Versuchspersonen Software-gesteuert sowie bei Bedarf manuell überlagert (*Coregistration*). Die so entstandenen „kombinierten“ Daten wurden nun mit einer Voxelgröße (räumliche Auflösung) von 3 x 3 x 3 mm in den dreidimensionalen Talairach-Raum überführt. Die Transformation der Voxel von 1,5 x 1,5 x 3 mm (s. o.) in Iso-Voxel erfolgte hierbei zum Zweck einer effektiveren Darstellung, da Iso-Oberflächen besonders zur Segmentierung und Abbildung von Organen geeignet seien (Chen, Serra & Ng, 2004). Abschließend wurden zur weiteren Reduktion anatomischer Unterschiede und zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses eine *räumliche* und *zeitliche Glättung* vorgenommen (Gauss-Kernel: 8 mm, Hochpass-Filter: 6 Schwingungen in der gesamten Zeitreihe).

Statistische Auswertung

Für die vorverarbeiteten Daten wurde ein Allgemeines Lineares Modell (ALM; General Linear Model, GLM) erstellt, welches die Daten bestmöglich erklären soll.

Der Signalverlauf Y (Regressand, abhängige Variable) eines jeden Voxels wird dabei vom Modell als Linearkombination aus Prädiktoranteilen (X) und Fehleranteilen (Residuen, ϵ) beschrieben. Die Prädiktoren repräsentieren dabei den aus den experimentellen Bedingungen vorhersagbaren Anteil des Regressanden und werden durch die Parameterschätzer Beta (β), welche den jeweiligen Einfluss eines Prädiktors auf die abhängige Variable Y be-

schreiben, gewichtet. Auf diese Weise können die gemessenen Daten statistisch auf vorhergesagte Signalveränderungen getestet werden (Jäncke & Lutz, 2005).

Die formale Regressionsgleichung lautet:

$$Y_{ij} = \beta_{1j}X_{i1} + \beta_{2j}X_{i2} + \dots + \beta_{kj}X_{ik} + \varepsilon_{ij}$$

(i = Nummer des Volumes, j = Nummer des Voxels, k = Nummer des Prädiktors)

Mit diesem Modell wird die Signalintensität für jedes Voxel zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Datensatzes repräsentiert, der alle beobachteten Signalintensitäten umfasst (pro Volume eine Zeile, pro Voxel eine Spalte). In einer Designmatrix werden die erwarteten Signalverläufe für die Prädiktoren definiert (Referenzfunktion). Das heißt, jedem Zeitpunkt des Experiments wird das Auftreten einer experimentellen Bedingung zugeordnet. Dabei wird die Ausprägung dieser Prädiktoren mit der zu erwartenden Ausprägung der hämodynamischen Reaktion gewichtet, womit die zeitliche Verzögerung und Verlaufsform des BOLD-Effektes Berücksichtigung finden. Volumen, denen kein Prädiktor zugewiesen werden kann, repräsentieren die Baseline-Bedingung. In der vorliegenden Arbeit kamen zwei Designmatrizen zum Einsatz, die entweder zwei oder drei Belastungsstufen modellierten, da ein Teil der RA-Patienten aufgrund der aktuellen Symptomatik nicht in der Lage war, alle drei Belastungsstufen zu absolvieren. Die individuellen Parameter der Bewegungskorrektur für jede Versuchsperson wurden hierbei in die Designmatrizen integriert. Damit wurde den besonderen Anforderungen der Bewegungsaufgabe Rechnung getragen (siehe CD-ROM, Ordner Designmatrizen).

Es erfolgt eine Schätzung der „Passung“ von Design- und Datenmatrix nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate. Weiterhin werden die Beta-Gewichte und Residuen geschätzt. Ergebnis ist eine möglichst gute Erklärung der Datenmatrix durch die Designmatrix.

Schließlich erfolgten die statistischen Analysen zur Beantwortung der Hypothesen 3–9 (siehe Kap. 3) sowie ergänzender Analysen. Die jeweilige Operationalisierung und Umsetzung wird unten stehend im Einzelnen konkret beschrieben. Ergebnis dieser Berechnungen sind statistische Aktivierungs- oder Korrelationskarten, die jeweils für multiple Vergleiche korrigiert wurden (Forman et al., 1995). Dies ist notwendig, da die statistischen Tests für jedes einzelne Voxel durchgeführt werden. Je größer aber die Anzahl erfolgter statistischer Tests, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse (Huettel et al., 2009). Die Korrektur bestand aus einem *cluster-size thresholding*, basierend auf dem Ansatz, dass die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse mit wachsender Cluster-

größe sinkt (Huettel et al., 2009). Das Korrekturkriterium wird dabei von der geschätzten räumlichen Glättung sowie von einer iterativen Prozedur (Monte-Carlo-Simulation, durchgeführt mit BrainVoyager QX), welche die falsch-positive Aktivierung der Cluster schätzt, bestimmt. Ergebnis der im Folgenden als Cluster-Threshold-Analyse bezeichneten Prozedur ist die Angabe einer minimalen Clustergröße, deren falsch-positive Aktivierung bei 1000 Iterationen ein Signifikanz-Niveau von $\alpha = 0,05$ nicht überschreitet. In den Kapiteln 5.2 und 5.3 dieser Arbeit werden nur diejenigen Cluster berichtet, welche diese Bedingung erfüllen.

Einige der Hypothesen wurden auf Basis so genannter Masken-GLMs überprüft. Dabei werden die statistischen Analysen auf eine spezifische Auswahl an Voxeln begrenzt. Alle Voxel außerhalb der generierten jeweiligen Maske werden von der Analyse ausgeschlossen, wodurch sich das Problem der multiplen Vergleiche reduzieren lässt und weniger konservative Signifikanzschranken notwendig werden. Die Zusammensetzung der Masken aus bestimmten ROIs beruhte auf Befunden früherer Studien, die in den Abschnitten 2.3.2, 2.4.5 und 2.4.6 berichtet wurden. Sofern maskenbasierte GLMs zum Einsatz kamen, wird dies im nachfolgenden Abschnitt zur Operationalisierung der Analysen berichtet, andernfalls wurden so genannte *whole-brain-Analysen* durchgeführt. Hierbei bezogen sich die statistischen Analysen der Hirnaktivierungen auf das gesamte Gehirn, wobei ebenfalls eine Maske angewendet wurde, die allerdings das vollständige Gehirn, jedoch ohne Ventrikelbereiche, einschloss.

Alle Abbildungen des BOLD-Signals wurden mit *Excel* (Microsoft Office 2007) generiert.

4.1.3.3 Operationalisierung der Analysen

Hypothese 3 diente dem Vergleich der Signalantworten von RA-Patienten mit erhöhten Entzündungswerten (RA_A) und denen einer alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollgruppe (KON_A).

Für die einzelnen Stichproben (fünf RA-Patienten mit zwei Belastungsstufen, sieben RA-Patienten mit drei Belastungsstufen, zwölf Kontrollpersonen mit drei Belastungsstufen) wurden so genannte **Fixed Effects (FFX)-GLMs** erstellt. FFX-Analysen sind von hoher statistischer Power gekennzeichnet, die Ergebnisse gelten jedoch ausschließlich für die untersuchte Stichprobe (BrainVoyager User Guide).

Die Operationalisierung des BOLD-Signals wurde über den Kontrast Belastungsstufe 2 minus Belastungsstufe 1 (B2-B1) gewährleistet. Für RA_A-Patienten mit 2 Belastungsstufen lautet der Kontrast somit [-1 1] und für RA_A-Patienten mit 3 Belastungsstufen sowie für die Kontrollpersonen [-1 1 0]. Um dem Problem der unterschiedlichen Prädiktoren-

anzahl (zwei vs. drei Belastungsstufen) gerecht zu werden, wurden nun die Beta-Gewichte des Kontrastes B2-B1 über die Funktion „*Create beta maps*“ für jede Versuchsperson berechnet und in einer Beta-Karte gespeichert. Im Modul „*Volume Maps*“ können die Karten der einzelnen Probanden kombiniert und verschiedenen Gruppen zugeordnet werden (Gruppe 1: RA_A-Patienten; Gruppe 2: Kontrollpersonen). Auf diese Weise können Patienten mit zwei und mit drei absolvierten Belastungsstufen für den Kontrast B2-B1 gemeinsam ausgewertet werden. Anschließend wurde ebenfalls im „*Volume Maps*“-Modul ein Gruppenvergleich der Beta-Gewichte mittels t-Test vorgenommen. Die statistischen Hypothesen lauteten $H_0: \mu_1 = \mu_2$ und $H_1: \mu_1 > \mu_2$. Das einseitige Signifikanzniveau wurde im Vorfeld auf $\alpha = 0,0025$ (unkorrigiert) festgelegt. Da das Programm BrainVoyager QX grundsätzlich zweiseitig testet, wurden Ergebnisse als signifikant betrachtet, deren statistische Kennwerte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,005$ (unkorrigiert) aufweisen. Ergebnis der Analyse ist eine Aktivierungskarte, die den mittleren Kontrast B2-B1 der Gruppen RA_A und KON_A abbildet. Anschließend wurde die oben beschriebene Cluster-Threshold-Analyse zur Korrektur multipler Vergleiche durchgeführt.

Hypothese 4 diente dem Vergleich des BOLD-Signals von RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten (RA_B) und denen einer alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollgruppe (KON_B).

Da hier mit 13 RA_B-Patienten und 15 Gesunden, die jeweils alle drei Belastungsstufen absolviert haben, ausreichend große Gruppen zur Verfügung standen, wurde der Ansatz eines **Random Effects (RFX)-GLMs** gewählt. Zwar wird bei diesem Verfahren konservativer getestet, doch der Vorteil liegt in der Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Population, aus der die untersuchte Stichprobe stammt, da die RFX-Analyse neben intraindividuell Variabilität ausdrücklich auch die interindividuelle Variabilität der Daten berücksichtigt (BrainVoyager User Guide).

Die Operationalisierung des BOLD-Signals wurde für alle Probanden dieser Analyse über den Kontrast B3-B1 $[-1 \ 0 \ 1]$ gewährleistet.

Die statistischen Hypothesen lauteten $H_0: \mu_1 = \mu_2$ und $H_1: \mu_1 > \mu_2$. Das einseitige Signifikanzniveau wurde auch für diese Hypothese a priori auf $\alpha = 0,0025$ (unkorrigiert) festgesetzt.

Wie in Kapitel 3.1 erläutert, wurden zwei zusätzliche Analysen im Rahmen weiterer Subgruppenvergleiche angeschlossen. Die Operationalisierung der beiden Analysen gestaltete sich wie folgt.

RA_A versus RA_B

Sieben RA_A- und 13 RA_B-Patienten, die jeweils alle drei Belastungsstufen absolvieren konnten, wurden in das RFX-GLM aufgenommen. Die Operationalisierung des BOLD-Signals wurde wiederum über den Kontrast B3-B1 [-1 0 1] gewährleistet. Die statistischen Hypothesen lauteten $H_0: \mu_1 = \mu_2$ und $H_1: \mu_1 > \mu_2$. Das einseitige Signifikanzniveau wurde auch für diese Hypothese a priori auf $\alpha = 0,0025$ (unkorrigiert) festgesetzt.

Alle-RA versus alle-KON

In diese RFX-Analyse wurden alle 20 RA-Patienten, die alle drei Belastungsstufen absolvieren konnten, sowie alle für die fMRT-Analysen verfügbaren Kontrollpersonen ($N = 26$) aufgenommen. Auch hier diente der Kontrast B3-B1 [-1 0 1] der Operationalisierung des BOLD-Signals. Es galten die gleichen statistischen Hypothesen ($H_0: \mu_1 = \mu_2$ und $H_1: \mu_1 > \mu_2$) sowie das gleiche einseitige Signifikanzniveau ($\alpha = 0,0025$, unkorrigiert) wie in den anderen Subgruppen-Analysen.

Korrelationshypothesen 5 bis 9

Zur Analyse möglicher Zusammenhänge klinischer und psychologischer Variablen mit der kortikalen Aktivierung bei RA-Patienten wurden diejenigen Patienten herangezogen, welche alle drei Belastungsstufen absolvieren konnten. Es wurde nicht zwischen den Patientensubgruppen unterschieden, so dass die Korrelationsstichprobe aus 20 RA-Patienten bestand.

Basis der Korrelationsanalysen ist ein RFX-GLM, welches in Abhängigkeit der inhaltlichen Frage jeder Hypothese maskenbasiert erstellt wurde (Maskenzusammensetzung der einzelnen Hypothesen siehe unten). Im so genannten ANCOVA-Modul (BrainVoyager QX 2.2.1.) wurde das Design einer Korrelationsanalyse spezifiziert: die kortikale Aktivität wurde jeweils über den Kontrast B3-B1 [-1 0 1] operationalisiert; die Werte der einzelnen zu korrelierenden Variablen wurden eingegeben/geladen. Das einseitige Signifikanzniveau aller Korrelationsanalysen wurde auf $\alpha = 0,005$ (unkorrigiert) festgesetzt. Wegen des grundsätzlich zweiseitigen Testens im Auswertungsprogramm BrainVoyager QX wurden Ergebnisse als signifikant betrachtet, deren statistische Kennwerte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ aufweisen. Ergebnis der Analysen war jeweils eine Korrelationskarte, die der bereits beschriebenen Cluster-Threshold-Analyse unterzogen wurde, um die Karte für multiple Vergleiche zu korrigieren.

Hypothesen 5 und 6

Die beiden Hypothesen zur Modulation der kortikalen Reaktion infolge schmerzhafter Stimulation durch bereits vorhandenen Schmerz bzw. durch den Schmerzverlauf wurden maskenbasiert analysiert.

Die Maske bestand aus den „klassischen“ Schmerzarealen sowie weiteren häufig in bildgebenden Studien zum Schmerz berichteten Gebieten. Im Einzelnen handelte es sich um die Areale:

- S1 links,
- S2 bilateral,
- ACC,
- Thalamus bilateral,
- AI bilateral,
- PI bilateral,
- DMPFC,
- DLPFC bilateral sowie BA46 bilateral,
- PMC/SMA (= BA06 bilateral) und
- Amygdala bilateral.

Die Variable *vorhandener Schmerz* (**Hypothese 5**) wurde durch die mit Hilfe des RADAI erfasste Ausprägung des vorhandenen Arthritisschmerzes am Tag der Untersuchung operationalisiert (elfstufige NRS 0-10; vor dem Experiment erhoben; „RADAI_Schm“).

Die Variable *Schmerzverlauf* (**Hypothese 6**) wurde durch die Differenz der Schmerzratings von Belastungsstufe 3 und Belastungsstufe 1 („Schm3-Schm1“) operationalisiert.

Die statistischen Hypothesen lauteten:

H0: $r = 0$ und H1: $r < 0$ (Hypothese 5) sowie H0: $r = 0$ und H1: $r > 0$ (Hypothese 6).

Hypothese 7

Zur Überprüfung des Zusammenhangs von aktueller Entzündungsaktivität und kortikaler Aktivität infolge einer Bewegungsaufgabe kam ebenfalls eine maskenbasierte Analyse zum Einsatz. Diese Maske bestand aus den Arealen:

- S1 links,
- S2 bilateral,
- ACC,
- Thalamus bilateral,
- AI bilateral und

- PI bilateral.

Operationalisiert wurde die Variable *Entzündungsaktivität* als „CRP“ (in mg/l (Norm für Erwachsene: CRP < 7,5 mg/l), erhoben unmittelbar nach der Untersuchung.

Die statistischen Hypothesen lauteten: H0: $r = 0$ und H1: $r > 0$.

Hypothese 8

Hypothese 8 postulierte einen positiven Zusammenhang von neuronaler Aktivität in frontalen, aufmerksamkeitsbezogenen Hirnarealen und der Ausprägung des Katastrophisierens. Der Fokus auf frontale, aufmerksamkeitsbezogene Gebiete erforderte wiederum eine maskenbasierte Analyse. Die Maske für den gesamten PFC bestand aus:

- PMC (= BA06),
- Frontales Augenfeld (frontal eye field, FEF) (= BA08),
- DMPFC und bilateraler DLPFC sowie BA09, BA10, BA46,
- OFC (= BA11, BA47),
- ACC sowie BA24, BA25, BA32
- sowie BA44 und BA45, welche gemeinsam als Broca-Areal zwar nicht vordergründig mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert sind, jedoch als frontal lokalisierte Areale in die PFC-Maske aufgenommen wurden.

Das Ausmaß des Katastrophisierens wurde über die Skala Katastrophisieren des FSS („FSS_Cat“) erfasst.

Die statistischen Hypothesen lauteten H0: $r = 0$ und H1: $r > 0$.

Hypothese 9

In Anlehnung an die Ergebnisse von Schweinhardt et al. (2008) wird auch die Hypothese zum Zusammenhang von BDI und Hirnaktivität zunächst in Form einer maskenbasierten Analyse beantwortet. Das interessierende Gebiet bestand aus dem MPFC, der sich aus den Brodmann-Arealen 9 und 10 zusammensetzt (siehe Kap. 2.2.2.3) sowie dem DMPFC.

Das Ausmaß der Depressivität wird durch den Punktwert des BDI-II („BDI“) operationalisiert.

Die statistischen Hypothesen lauteten: H0: $r = 0$ und H1: $r > 0$.

Wie in Kapitel 3.2 begründet, wurden darüber hinaus alle Fragestellungen zur Modulation der Hirnaktivität infolge der motorischen Stimulation (Hypothesen 5 bis 9) durch zusätzliche whole-brain-Analysen ergänzt (Kontrast jeweils B3-B1, zweiseitiges Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ (unkorrigiert).

4.2 Stichprobe

Für die vorliegende Studie wurden Patienten mit einer *sicheren* RA-Diagnose gesucht. Es galten folgende Ausschlusskriterien:

- weitere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises,
- deutliches Übergewicht,
- extreme „Platzangst“ (Klaustrophobie),
- Schwangerschaft,
- Herzschrittmacher,
- schwerwiegende Deformation der Hände,
- Alter höher als 60 Jahre,
- bekannte Diagnose einer Depression in der Vergangenheit.

Alle RA-Patienten wurden innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren und neun Monaten über drei verschiedene Einrichtungen rekrutiert:

- Fachambulanz des Funktionsbereiches Rheumatologie/Osteologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena;

einschließender Studienarzt *Dr. med. Thorsten Eidner*;

Patienten: 23 (eine Patientin musste aufgrund akuter nicht-rheumatischer Schmerzen am Untersuchungstag von den Analysen ausgeschlossen werden; eine Patientin konnte trotz Teilnahmebereitschaft aufgrund der begrenzten räumlichen Kapazität des MRT-Geräts, die durch den Einsatz einer Bewegungsschiene zusätzlich eingeschränkt wurde, leider nicht an der Untersuchung teilnehmen; eine Patientin musste infolge zu großer Bewegungsartefakte in den funktionellen MRT-Daten ausgeschlossen werden).

- Capio Klinik an der Weißenburg, Fachkrankenhaus Rheumatologie und Innere Medizin; einschließender Studienarzt *Dr. med. Thomas Geiler*;

Patienten: 4 (eine Patientin musste aufgrund eines während der Studienmessung erstmals aufgetretenen Verdachts auf anatomische/strukturelle Hirnauffälligkeiten vollständig von den Analysen ausgeschlossen werden).

- Praxis *Dr. med. Ben Abendroth*, Facharzt für Rheumatologie;

Patienten: 7.

Von 34 Patienten verblieben somit insgesamt 30 Patienten, die an der Studie teilnahmen. Zwölf der Patienten zeigten ein erhöhtes Entzündungsmaß und wurden somit der Gruppe RA_A zugeordnet, die anderen 18 Patienten mit normgerechtem Entzündungsmaß gehör-

ten der Gruppe RA_B an. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 11,27 (\pm 7,71) Jahre bei RA_A-Patienten und 12,8 (\pm 9,04) Jahre bei RA_B-Patienten.

Da im Vorfeld ein signifikanter Alters- und Geschlechtsunterschied zwischen den Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden zwei separate alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollgruppen rekrutiert (mittels Zeitungsannoncen und Aushängen in Supermärkten und Fitnessstudios). Insgesamt nahmen 35 Gesunde an der Studie teil. Davon gingen 27 Kontrollpersonen in die weiteren Analysen ein. Ausschlüsse erfolgten einerseits aufgrund zu starker Bewegungsartefakte in den funktionellen MRT-Daten (fünf VP, davon eine männlich) und andererseits wegen chronischer Erkrankungen, deren Vorliegen im Rekrutierungsgespräch noch verneint wurde (je eine weibliche Kontrollperson mit Arthrose in der Hand bzw. mit schmerzhafter Neurodermitis). Eine weitere Kontrollperson wurde nicht ausgewertet, da die parallelisierte Person der Patientengruppe wegen zu starker Bewegungsartefakte ausgeschlossen werden musste. Die betroffene Kontrollperson konnte auch keiner anderen Person der Patientengruppe als Vergleichsperson zugeordnet werden. Tabelle 4-2 (S. 80) fasst die Eigenschaften der Teilstichproben bezüglich bedeutsamer Variablen überblicksartig zusammen.

Bemerkungen zur Stichprobe

Eine Versuchsperson (*VP 21*) wurde trotz normgerechten CRPs (5,8 mg/l) auf Empfehlung des einschließenden Studienarztes wegen sehr hoher Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeiten (BSG-I = 54 mm/h (Norm: 7-12 mm/h), BSG-II = 69 mm/h (Norm: <18 mm/h)) in die Gruppe RA_A eingeordnet.

Bei einer Versuchsperson (*VP52*) der Gruppe RA_B erfolgte die Bewegung aufgrund einer Paralyse des rechten Arms, die infolge eines Unfalls in der späten Kindheit erlittenen wurde, linksseitig. VP52 bezeichnete sich jedoch selbst als rechtshändig. Da VP52 die einzige VP mit linksseitiger Bewegungsstimulation innerhalb der größten Subgruppe war, können eventuelle Seitigkeitseffekte vernachlässigt werden.

Eine gesunde Versuchsperson (*VP80*) wurde beiden Kontrollgruppen zugeordnet. Dies ist legitim, da es sich nicht um verbundene Stichproben handelte. Allerdings resultiert für Analysen, in denen die Gesamtgruppe betrachtet worden ist, eine Subgruppengröße von 26 Kontrollpersonen, da VP80 nur ein Mal in die entsprechenden Analysen eingehen sollte.

Über die in Tabelle 4-2 (S. 80) angegebenen Kennwerte hinaus wurden weitere psychologische Variablen erhoben, welche zum Teil in späteren Analysen, jedoch nicht in der vorliegenden Studie ausgewertet werden sollen. Im Einzelnen handelt es sich dabei um:

- den SF-36 (Skalen Physische Gesundheit und Mentale Gesundheit),
- den Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV): Skalen 1-12 und die
- Skala Coping des Fragebogens zu schmerzbezogenen Selbstinstruktionen (FSS; Flor et al., 1993).

Deskriptive Angaben zu allen Variablen sind in den Tabellen B-1 bis B-4 im Anhang B bzw. im Ordner „Deskriptive Statistik“ auf der Daten-CD einzusehen.

Tab. 4-2: Deskription der Subgruppen

Variable	Gruppe	N	MW	Std	Min	Max
Alter in Jahren	RA_A	12	50,92	6,08	40	63
	RA_B	18	47,61	9,15	26	63
	KON_A	12	51,17	6,39	38	59
	KON_B	15	47,47	9,28	27	59
Anstrengung B1 (NRS 0-100)	RA_A	12	24,58	22,71	0	80
	RA_B	18	18,61	19,99	0	70
	KON_A	12	5,83	8,75	0	30
	KON_B	15	7,20	6,54	0	20
Anstrengung B2 (NRS 0-100)	RA_A	12	40,83	24,66	10	90
	RA_B	18	36,94	26,52	0	90
	KON_A	12	14,75	10,95	0	30
	KON_B	15	15,87	14,06	0	40
Anstrengung B3 (NRS 0-100)	RA_A	7	47,14	18,68	15	70
	RA_B	13	44,31	21,03	1	80
	KON_A	12	28,33	18,87	0	60
	KON_B	15	26,80	21,76	0	65
CRP in mg/l	RA_A	11	20,61	17,04	5,8	62,3
	RA_B	18	3,09	1,67	0,50	6,70
	KON_A	12	/	/	/	/
	KON_B	15	/	/	/	/
RADAI (hier <i>Median/IQR</i>)	RA_A	12	4,05	3,57	1,65	6,4
	RA_B	18	2,68	2,91	0,53	8,60
	KON_A	12	0,00	0,00	0,00	0,42
	KON_B	15	0,00	0,00	0,00	0,08
BDI-II	RA_A	12	9,67	6,08	0	20
	RA_B	18	10,06	8,41	0	28
	KON_A	12	4,75	5,69	0	16
	KON_B	15	1,67	3,66	0	14
FSS_Cat	RA_A	12	1,57	0,81	0,33	2,67
	RA_B	18	1,33	0,92	0,22	3,00
	KON_A	12	0,92	0,84	0,00	2,56
	KON_B	15	0,98	0,78	0,11	2,33

N: Anzahl; **MW:** Mittelwert; **Std:** Standardabweichung; **Min:** Minimum; **Max:** Maximum; **B1/B2/B3:** Belastungsstufen 1/2/3; **CRP:** C-reaktives Protein (Norm: CRP < 7,5 mg/l); **RADAI:** Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (Norm: Median (IQR) = 3,0 (3,2)); **BDI-II:** Beck Depression Inventar II (Cut-off-Werte siehe Kap. 4.1.2); **FSS_Cat:** Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen, Skala Catastrophizing (Norm Gesunde: MW = 0,85, Std = 0,80; Norm Chronic Back Pain: MW = 2,03, Std = 1,22).

Gruppenunterschiede

Es wurde überprüft, ob sich die einzelnen Subgruppen bezüglich der insgesamt 22 erhobenen stichprobenbeschreibenden Variablen statistisch voneinander unterscheiden. Hierzu wurden t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Um einer Alphafehler-Kumulierung infolge der Mehrfachvergleiche entgegen zu wirken, wurde das Signifikanzniveau mit Hilfe der Bonferroni-Holm-Prozedur adjustiert. Das globale Signifikanzniveau der Gruppenvergleiche lag jeweils bei $\alpha = 0,05$.

Es bestehen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich einzelner Variablen zwischen den Patientengruppen und ihren jeweiligen Kontrollgruppen. Hinsichtlich einer Skala des FKV (FKV-10, siehe Tab. 4-3) unterscheiden sich die beiden Patientengruppen voneinander. Die Kontrollgruppen weisen dagegen keine statistisch bedeutsamen Differenzen auf. Alle Ergebnis-Outputs der Mittelwertvergleiche sind dem Ordner „Deskriptive Statistik\Mittelwertvergleiche“ auf der Daten-CD zu entnehmen.

Tab. 4-3: Deskriptive Variablen: signifikante Gruppenunterschiede

Vergleich	Variable	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
RA_A vs. KON_A	SF-36_PS	-8,524	16,753	<0,001
	RADAI	7,623	11,098	<0,001
RA_B vs. KON_B	SF-36_PS	-6,883	22,830	<0,001
	RADAI	7,034	17,005	<0,001
	BDI-II	3,822	24,095	0,001
RA_A vs. RA_B	FKV-10	-3,341	28	0,002

SF-36_PS: Physische Komponentenskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand; **RADAI:** Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index; **BDI-II:** Beck Depressionsinventar II; **FKV-10:** Skala 10 des Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung **t:** t-Wert; **df:** degrees of freedom; **p:** P-Wert

5 Ergebnisse

Im ersten Abschnitt des Ergebnisteils (5.1) werden die Resultate der Berechnungen zu den Verhaltensdaten (Hypothesen 1 und 2) vorgestellt, während die Kapitel 5.2 und 5.3 auf die Analyse der fMRT-Daten fokussieren. Dabei ist Kapitel 5.2 der kortikalen Aktivität infolge der in der Studie durchgeführten experimentellen Stimulation gewidmet (Hypothesen 3 und 4 sowie ergänzende Subgruppenvergleiche), während in Kapitel 5.3 die Modulation der Hirnaktivität durch verschiedene Drittvariablen dargestellt wird.

5.1 Verhaltensdaten

Tabelle 5-1 zeigt die Angaben bzgl. der Schmerzratings der einzelnen Gruppen für die verschiedenen Belastungsstufen. Es sei angemerkt, dass die nachfolgenden Analysen zur Beantwortung der beiden ersten Hypothesen von der Zusammensetzung der Patientensubgruppen beeinflusst werden. Je nachdem, ob nur Patienten betrachtet werden, welche alle drei Belastungsstufen bewältigen konnten („3Stufen“) oder alle, das heißt auch diejenigen, die nur zwei Belastungsstufen absolvierten („alle“), variieren die mittleren Schmerzratings. Dies findet in Tab. 5-1 Berücksichtigung.

Tab. 5-1: Deskription der Schmerzratings

Belastungsstufe	Gruppe	N	MW Schmerz (NRS 0-100)	Std Schmerz (NRS 0-100)
1	RA_A_3Stufen	7	9,29	11,70
	RA_A_alle	12	13,33	15,42
	RA_B_3Stufen	13	4,46	9,47
	RA_B_alle	18	13,50	20,69
	KON_A	12	0,00	0,00
	KON_B	15	0,00	0,00
2	RA_A_3Stufen	7	14,00	12,66
	RA_A_alle	12	22,75	17,96
	RA_B_3Stufen	13	9,92	12,78
	RA_B_alle	18	26,89	30,73
	KON_A	12	1,08	2,94
	KON_B	15	0,00	0,000
3	RA_A_3Stufen	7	28,57	22,49
	RA_A_alle	12	/	/
	RA_B_3Stufen	13	23,08	22,22
	RA_B_alle	18	/	/
	KON_A	12	2,92	5,82
	KON_B	15	1,27	4,64

N: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; Std: Standardabweichung; NRS: Numerische Ratingskala; „3Stufen“: Patienten mit drei Belastungsstufen; „alle“: auch Patienten mit zwei Belastungsstufen eingeschlossen.

Die **Hypothesen 1** und **2** dienen der nach Patientensubgruppen differenzierten Überprüfung der wahrgenommenen Schmerzintensität infolge einer klinisch bedeutsamen Bewegungsaufgabe. Es wurde angenommen, dass die jeweilige Patientensubgruppe (RA_A, RA_B) eine generell höhere Schmerzintensität infolge der Stimulation erlebt als die jeweilige Kontrollgruppe (KON_A, KON_B). Demzufolge wurde mittels MANOVA global nach einem signifikanten Gruppenunterschied bzgl. des Schmerzratings gesucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgesetzt. Die Outputs der einzelnen Analysen können auf der Daten-CD in den Ordnern „Hypothese 1“ und „Hypothese 2“ eingesehen werden.

Hypothese 1: RA_A vs. KON_A

Die multivariate Teststatistik (Pillai-Spur) für die drei abhängigen Variablen „Schmerz bei Belastungsstufe 1“, „Schmerz bei Belastungsstufe 2“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 3“ wurde signifikant: $F(3; 15) = 5,099$; $p = 0,012$; $\eta^2 = 0,505$. Zusätzliche explorative Analysen (*univariate Varianzanalysen*) ergaben, dass sich das mittlere Schmerzrating der RA_A-Patienten auf allen drei einzelnen Belastungsstufen signifikant von dem der Kontrollgruppe KON_A unterscheidet:

Schmerz bei Belastungsstufe 1: $F(1; 17) = 7,889$; $p = 0,012$; $\eta^2 = 0,317$,

Schmerz bei Belastungsstufe 2: $F(1; 17) = 11,864$; $p = 0,003$; $\eta^2 = 0,411$,

Schmerz bei Belastungsstufe 3: $F(1; 17) = 14,512$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,461$.

Betrachtet man nur die zwei abhängigen Variablen „Schmerz bei Belastungsstufe 1“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 2“, so können alle zwölf RA_A-Patienten in die Berechnung eingeschlossen werden. Auch in diesem Fall wird die multivariate Teststatistik (Pillai-Spur) signifikant: $F(2; 31) = 8,683$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,453$. Die explorativen univariaten Varianzanalysen ergeben wiederum signifikante Unterschiede bzgl. des Schmerzratings zwischen den Gruppen RA_A und KON_A auf allen – zwei – Faktorstufen:

Schmerz bei Belastungsstufe 1: $F(1; 22) = 8,968$; $p = 0,007$; $\eta^2 = 0,290$ und

Schmerz bei Belastungsstufe 2: $F(1; 22) = 17,009$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,436$.

Eine ergänzende *Varianzanalyse mit Messwiederholung* mit dem Innersubjektfaktor Belastungsstufe (1, 2, 3) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (RA_A, KON_A) ergab zudem einen signifikanten Haupteffekt (HE) für den Faktor Belastungsstufe sowie einen signifikanten Interaktionseffekt (IE) Belastungsstufe*Gruppe:

HE Belastungsstufe: $F(1,228; 20,875) = 11,469$; $\varepsilon = 0,614$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,403$,

IE Belastungsstufe*Gruppe: $F(1,228; 20,875) = 6,391$; $\varepsilon = 0,614$; $p = 0,015$; $\eta^2 = 0,273$.

Hierbei wurden wiederum nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die alle drei Belas-

tungsstufen absolvieren konnten. Abbildung 5-1 zeigt den Verlauf der Schmerzintensitätsratings über die Belastungsstufen hinweg für die beiden Gruppen RA_A und KON_A.

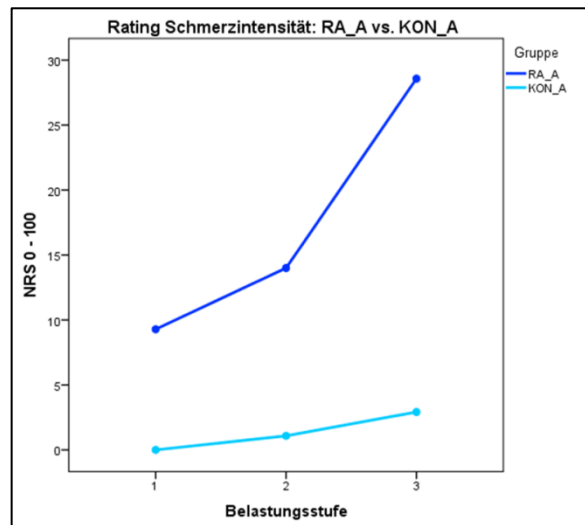


Abb. 5-1: Schmerzratings der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A
NRS: Numerische Ratingskala.

Hypothese 2: RA_B vs. KON_B

Die multivariate Teststatistik (Pillai-Spur) für die drei abhängigen Variablen „Schmerz bei Belastungsstufe 1“, „Schmerz bei Belastungsstufe 2“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 3“ wurde signifikant: $F(3; 24) = 4,550$; $p = 0,012$; $\eta^2 = 0,363$.

Zusätzliche explorative Analysen (*univariate Varianzanalysen*) zeigten, dass sich das mittlere Schmerzrating der RA_B-Patienten nur auf den Belastungsstufen 2 und 3, nicht jedoch auf der niedrigsten Belastungsstufe, signifikant von dem der Kontrollgruppe KON_B unterscheidet:

Schmerz bei Belastungsstufe 1: $F(1; 26) = 3,352$; $p = 0,079$; $\eta^2 = 0,114$,

Schmerz bei Belastungsstufe 2: $F(1; 26) = 9,092$; $p = 0,006$; $\eta^2 = 0,259$,

Schmerz bei Belastungsstufe 3: $F(1; 26) = 13,830$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,347$.

Werden nur die zwei abhängigen Variablen „Schmerz bei Belastungsstufe 1“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 2“ zur Analyse herangezogen und somit alle 18 RA_B-Patienten in die Berechnung eingeschlossen, dann ergibt sich ebenfalls eine signifikante multivariate Teststatistik (Pillai-Spur): $F(2; 31) = 8,683$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,453$. Die explorativen univariaten Varianzanalysen zeigen – im Gegensatz zur MANOVA mit drei abhängigen Variablen – auch auf Belastungsstufe 1 einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen RA_B und KON_B:

Schmerz bei Belastungsstufe 1: $F(1; 31) = 6,351$; $p = 0,017$; $\eta^2 = 0,170$ und

Schmerz bei Belastungsstufe 2: $F(1; 31) = 11,424$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,269$.

Die ergänzende *Varianzanalyse mit Messwiederholung* mit dem Innersubjektfaktor Belastungsstufe (1, 2, 3) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (RA_B, KON_B) deckte zudem einen signifikanten HE für den Faktor Belastungsstufe sowie einen signifikanten IE Belastungsstufe*Gruppe auf:

HE Belastungsstufe: $F(1,228; 29,340) = 13,336$; $\varepsilon = 0,564$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,339$,

IE Belastungsstufe*Gruppe: $F(1,228; 29,340) = 9,945$; $\varepsilon = 0,564$; $p = 0,003$; $\eta^2 = 0,277$.

Hierbei wurden wiederum nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die alle drei Belastungsstufen absolvieren konnten. Abbildung 5-2 zeigt den Verlauf der Schmerzintensitätsratings über die Belastungsstufen hinweg für die beiden Gruppen RA_B und KON_B.

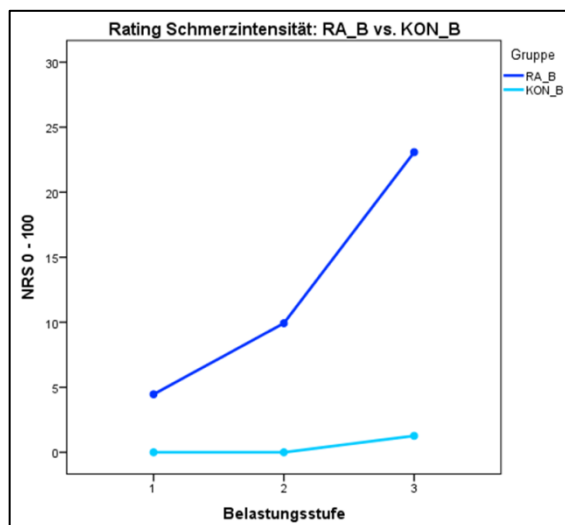


Abb. 5-2: Schmerzratings der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B
NRS: Numerische Ratingskala.

5.2 Kortikale Aktivität infolge Bewegungsstimulation

5.2.1 Effekt der Bewegung

Anhand der im vorigen Kapitel vorgestellten Verhaltensdaten wird ersichtlich, dass sich die vorgenommene Manipulation der Belastung in den Patientengruppen durch unterschiedlich wahrgenommene Schmerzintensitäten niederschlägt. Dies gilt erwartungsgemäß nicht für die gesunden Kontrollpersonen. Aus diesem Grund wurde zunächst überprüft, ob sich die Aufgabe, eine Bewegung gegen einen bestimmten Widerstand auszuüben, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit tatsächlich in der kortikalen Aktivität in motorischen und weiteren mit dieser Aufgabe assoziierten Arealen niederschlägt. Dazu wurde mit Hilfe einer whole-brain-Analyse der Einfluss des Prädiktors Belastungsstufe 1 vs. Ruhebedingung (Kontrast B1 vs. R; [1 0 0]) auf die kortikale Aktivität in der Gesamtgruppe (20 RA-Patienten und 26 Kontrollpersonen) untersucht. Im RFX-GLM zeigte sich ein hoch

signifikanter Haupteffekt in relevanten Hirnarealen (siehe Tab. 5-2). Das ausgedehnteste Cluster (13986 Voxel) erstreckt sich dabei vom primären motorischen Kortex (M1) über S1 bis zum somatosensorischen Assoziationskortex. Ein weiteres Cluster liegt hauptsächlich in BA06, dort im medialen Anteil (SMA) und erstreckt sich bis ins BA24 des anterioren Cingulums. Zudem befinden sich zwei signifikante Cluster im Cerebellum. In Tabelle 5-2 sowie in allen weiteren Tabellen zur Darstellung gefundener Cluster bestimmt sich die Zeilenreihenfolge durch die absteigend sortierte Voxelanzahl im jeweiligen Areal. Das eben erwähnte große Cluster liegt somit überwiegend im S1, überdeckt aber auch einen geringfügig kleineren Bereich in M1 und einen wiederum kleineren Bereich im SA. Innerhalb eines Areals (resp. einer Zeile) werden die Anteile des Clusters an verschiedenen Brodmann-Arealen ebenfalls in absteigender Größenfolge angegeben.

Tab. 5-2: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B1-Ruhebedingung, Gesamtgruppe

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	t	p
13986	S1 M1 SA	BA03, BA02, BA01 BA04 BA05, BA07	links	-38	-28	58	25,13698	<0,001*
4158	SMA pMCC	BA06 BA24	bilateral	0	-12	53	22,751324	<0,001*
2511	Cerebellum (Culmen)	/	rechts	18	-48	-20	19,631821	<0,001*
702	Cerebellum (Culmen)	/	links	-30	-52	-27	16,54027	<0,001*

B1-Ruhebedingung: Belastungsstufe 1 minus Ruhebedingung; **S1:** Primärer somatosensorischer Kortex; **M1:** Primärer motorischer Kortex; **SA:** Somatosensorischer Assoziationskortex; **SMA:** Supplementär-motorisches Areal; **pMCC:** Posteriores mittleres Cingulum.

* $p < 3,6081 \cdot 10^{-17} = 0,000000000000000036081$

Abbildung 5-3 dient der visuellen Darstellung der beiden größten Cluster in ihren Schnittebenen im Talairach-Raum.

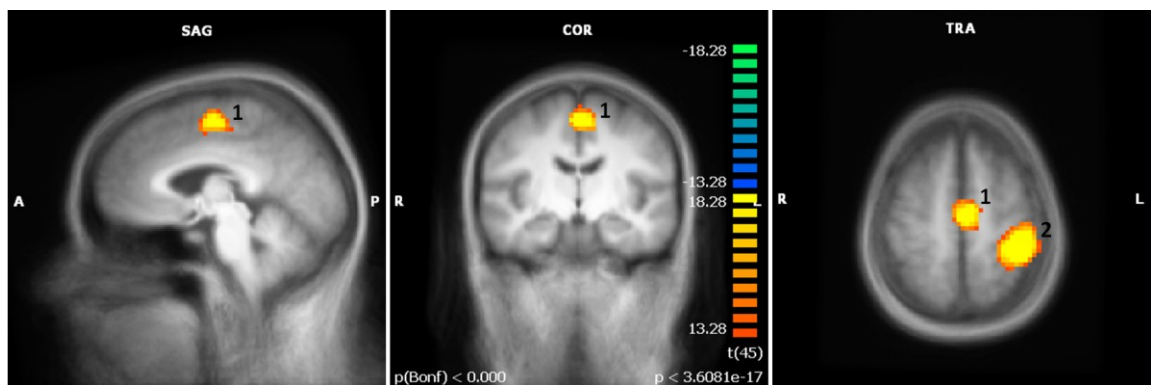


Abb. 5-3: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B1-Ruhebedingung, Gesamtgruppe

B1-Ruhebedingung: Belastungsstufe 1 minus Ruhebedingung; **1:** SMA (Supplementär-motorisches Areal), pMCC (Posteriores mittleres Cingulum); **2:** S1 (Primärer somatosensorischer Kortex), M1 (Primärer motorischer Kortex), SA (Somatosensorischer Assoziationskortex).

5.2.2 Subgruppen-Analysen bezüglich nozizeptiver Informationsverarbeitung

Die beiden **Hypothesen 3** und **4** postulierten stärkere BOLD-Antworten infolge eines klinisch relevanten Bewegungsreizes für RA-Patienten verglichen mit gesunden Versuchspersonen. Dabei bezog sich **Hypothese 3** auf den Vergleich von RA-Patienten mit erhöhten Entzündungswerten (RA_A) und der entsprechenden Kontrollgruppe (KON_A) und **Hypothese 4** diente dem Vergleich von RA-Patienten ohne erhöhte Entzündungswerte (RA_B) und den entsprechenden gesunden Vergleichspersonen (KON_B). Beide Hypothesen wurden mit Hilfe einer whole-brain-Analyse der fMRT-Daten überprüft. Das einseitige Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0,0025$. Wie im Abschnitt 4.1.3.2 erläutert wurde, testet das Programm BrainVoyager QX grundsätzlich zweiseitig, so dass sich die folgenden Darstellungen auf eine dem gewählten einseitigen Signifikanzniveau entsprechende zweiseitige Schranke von $\alpha = 0,005$ beziehen.

5.2.2.1 RA_A versus KON_A

In die FFX-Analyse gingen fünf RA-Patienten, die zwei Belastungsstufen absolvierten und sieben RA-Patienten sowie zwölf Kontrollpersonen, die drei Belastungsstufen absolvierten, ein. Der interessierende Kontrast lautete B2-B1. Die minimale Anzahl von Voxeln in der Threshold-Analyse betrug 162 Voxel für ein Niveau von $p \leq 0,005$ (zweiseitig). Unter diesen Bedingungen fanden sich 20 Cluster mit signifikantem Interaktionseffekt (siehe Anhang C, Tab. C-1). Tabelle 5-3 (S. 88) listet überblicksartig die gefundenen Aktivierungen sortiert nach Clustergröße auf. Es werden die Lokalisation des Clusters sowie die entsprechenden Talairach-Koordinaten und statistischen Kennwerte des jeweils signifikantesten Clustervoxels angegeben. Artefakte sind in dieser Zusammenfassung nicht enthalten. Positive t-Werte repräsentieren eine größere Steigerung des Beta-Gewichts von B1 zu B2 für die Patientengruppe RA_A im Vergleich zur Kontrollgruppe KON_A.

Die Abbildungen 5-4 (S. 88), 5-6 (S. 89) und 5-8 (S. 90) zeigen den Interaktionseffekt einiger signifikanter Hirnaktivierungen dieser Analyse in den Schnittebenen des Talairach-Raums. Abbildung 5-4 fokussiert dabei auf zwei Cluster im Bereich des rechten OIC, also im sekundären somatosensorischen Kortex (S2) sowie der posterioren Insel. Das größere Cluster (1 in Abb. 5-4) ist dabei eher im Bereich der posterioren Insel zu lokalisieren, das kleinere (2 in Abb. 5-4) eher im Bereich von S2 (BA43). Bei weniger konservativem p-Wert-Niveau gehen dies beiden Cluster ineinander über.

Tab. 5-3: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	t	p
5319	GTM	BA21	rechts	58	-27	-9	-6,64264	0,000001
1566	PMC	BA06	links	-11	22	56	5,312433	0,000025
1323	GTI	BA20	rechts	52	-7	-25	-5,683188	0,00001
1107	PI / S2	BA13; BA40	rechts	45	-24	24	4,735179	0,0001
864	GH	BA36	rechts	28	-30	-25	-4,280347	0,000304
702	GFI	BA47	links	-32	14	-28	-3,947742	0,000685
432	Gyrus fusiformis	BA37	rechts	48	-45	-21	-4,196716	0,000373
405	OFC	BA11	links	-23	33	-17	-4,685075	0,000113
378	S2 / PI	BA43; BA13	rechts	49	-10	14	4,612856	0,000135
378	Cerebellum	/	links	-21	-37	-42	-6,100668	0,000004
324	PI / S2 GTS	BA13 BA22	rechts	45	-21	-1	-4,042431	0,000544
297	S1	BA02	links	-50	-22	31	3,870755	0,000826
270	Perirhinalkortex	BA35	links	-23	-19	-20	-3,93271	0,000711
243	Perirhinalkortex	BA35	rechts	19	-25	-17	-3,822602	0,000929
243	PMC	BA06	rechts	8	14	60	3,804123	0,000971
243	aPFC	BA10	rechts	9	50	1	-3,563189	0,001739

B2-B1: Belastungsstufe 2 minus Belastungsstufe 1; **GTM:** Gyrus temporalis medius; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **GTI:** Gyrus temporalis inferior; **PI:** Posteriore Insel; **S2:** Sekundärer somatosensorischer Kortex; **GH:** Gyrus hippocampi; **GFI:** Gyrus frontalis inferior; **OFC:** Orbitofrontalkortex; **GTS:** Gyrus temporalis superior; **S1:** Primärer somatosensorischer Kortex; **aPFC:** Anteriorer Präfrontalkortex.

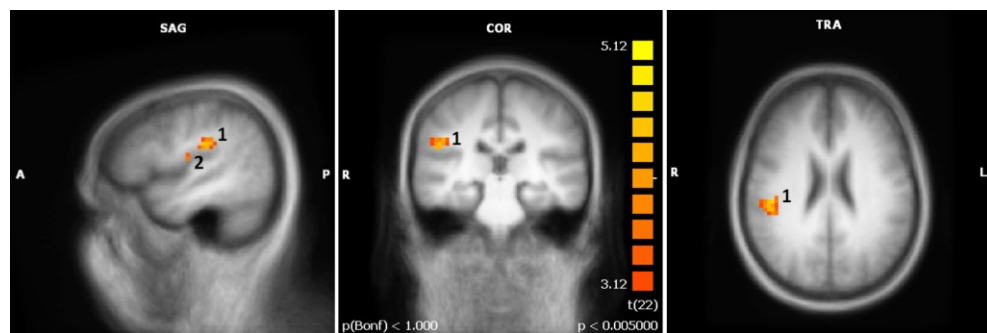


Abb. 5-4: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Operculoinsularer Kortex (rechts) B2-B1: Belastungsstufe 2 minus Belastungsstufe 1; **1:** PI/S2 (Posteriore Insel/Sekundärer somatosensorischer Kortex), rechtslateral; **2:** S2/PI, rechtslateral.

In Abbildung 5-5 (S. 89) werden die durchschnittlichen Beta-Gewichte des signifikantesten Voxels im Cluster 1 (PI/S2, rechtslateral) aus Abb. 5-4 gezeigt. Dargestellt sind die mittlere Aktivierung für die Belastungsstufen 1 und 2 sowie der mittlere Kontrast B2-B1 im Gruppenvergleich. Diese Form der Darstellung wird in weiteren Abbildungen der mittleren Beta-Gewichte zum Vergleich RA_A vs. KON_A beibehalten.

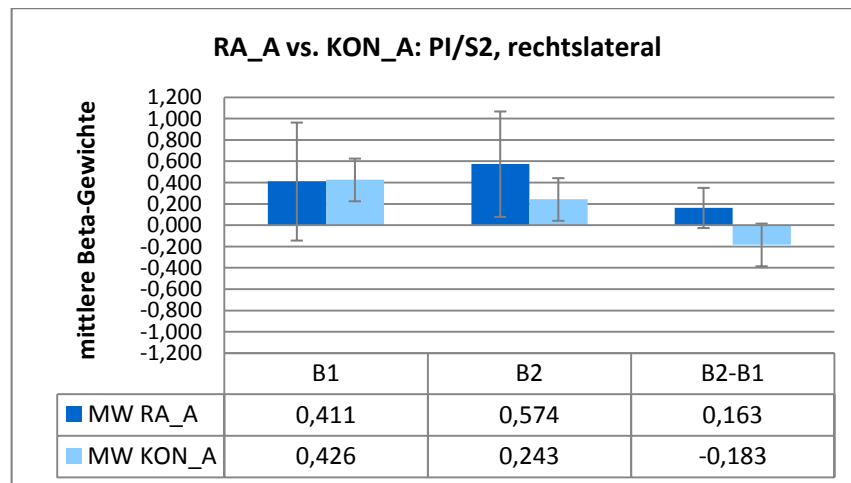


Abb. 5-5: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Posteriore Insel/Sekundärer somatosensorischer Kortex (rechts)

PI/S2 (Posteriore Insel/Sekundärer somatosensorischer Kortex); **B**: Belastungsstufe; **MW**: Mittelwert.

Abbildung 5-6 zeigt zwei Cluster im SMA (bilateral) und PMC (linkslateral) auf den Schnittebenen im Talairach-Raum. Die mittleren Beta-Gewichte des großen linkslateralen PMC-Clusters werden in der Abbildung 5-7 auf der nächsten Seite dargestellt.

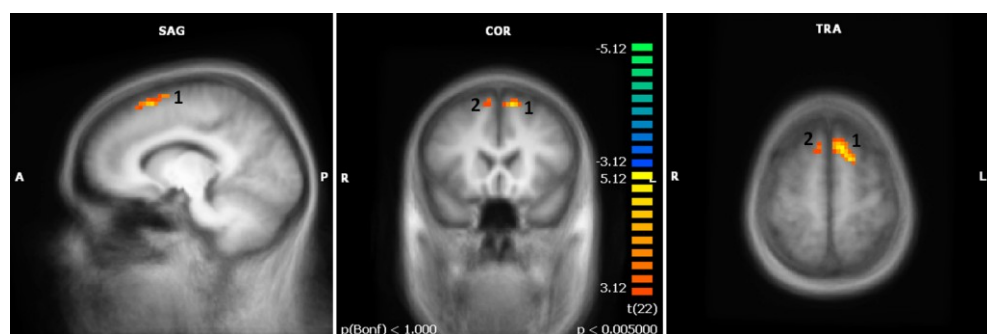


Abb. 5-6: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Prämotorischer Kortex (linkslateral) und supplementär-motorische Areale (bilateral)

B2-B1: Belastungsstufe 2 minus Belastungsstufe 1; **1**: PMC (Prämotorischer Kortex), SMA (Supplementär-motorisches Areal), linkslateral; **2**: SMA, rechtslateral.

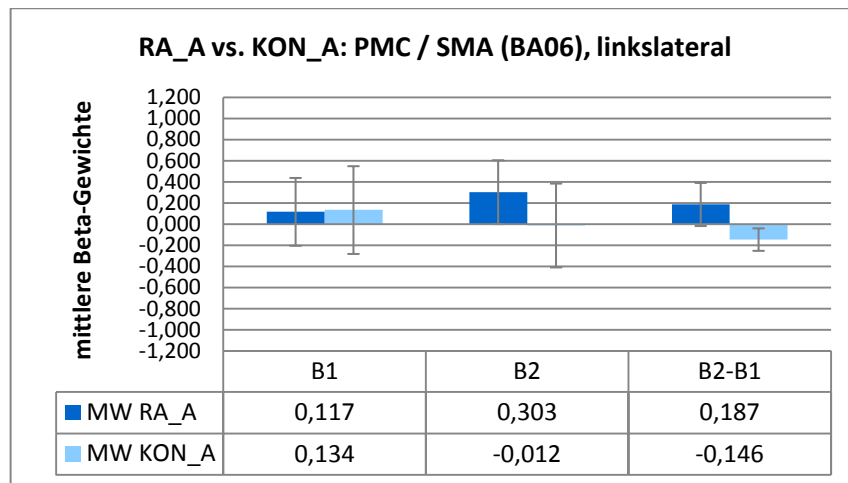


Abb. 5-7: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Prämotorischer Kortex und supplementär-motorisches Areal (links)

PMC: Prämotorischer Kortex; SMA: Supplementär-motorisches Areal; B: Belastungsstufe; MW: Mittelwert.

Auch im linken S1 fand sich eine Aktivierung der Hirnaktivität von B1 zu B2 für die RA-Patienten, während die gesunden Kontrollpersonen eine leichte Deaktivierung in diesem Areal zeigten (siehe Abb. 5-8 und Abb. 5-9, S. 91).

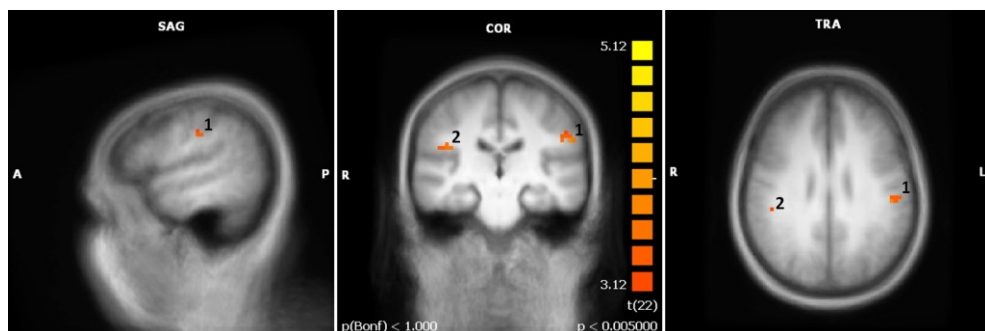


Abb. 5-8: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Primärer somatosensorischer Kortex (links)

B2-B1: Belastungsstufe 2 minus Belastungsstufe 1; **1:** S1 (Primärer somatosensorischer Kortex), linkslateral; **2:** PI/S2 (Posteriore Insel/Sekundärer somatosensorischer Kortex), rechtslateral (entspricht Cluster 1 in Abb. 5-4, S. 88).

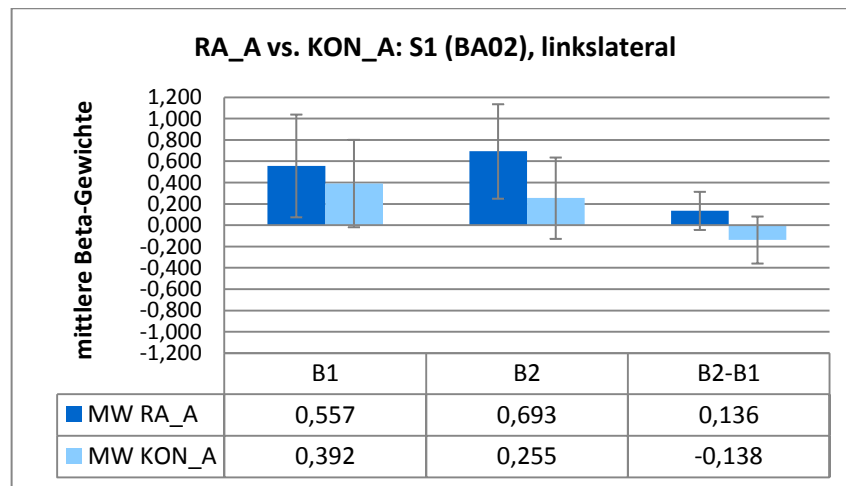


Abb. 5-9: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A: Primärer somatosensorischer Kortex (links)
S1: Primärer somatosensorischer Kortex; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

5.2.2.2 RA_B versus KON_B

Im Vergleich der Hirnaktivierungen der Gruppen RA_B und KON_B zeigten sich in der RFX-Analyse signifikante Interaktionseffekte der Faktoren Gruppe und Belastungsstufe (geprüfter Kontrast B3-B1) in mehreren Clustern. Die minimale Anzahl von Voxeln in der Threshold-Analyse betrug 135 Voxel für ein Niveau von $p \leq 0,005$ (zweiseitig). Diese Voraussetzung wurde von 8 signifikant aktivierten Clustern erfüllt. Tabelle 5-4 (S. 92) listet überblicksartig die gefundenen Aktivierungen sortiert nach Clustergröße auf. Es werden die Lokalisation des Clusters sowie die entsprechenden Talairach-Koordinaten und statistischen Kennwerte des jeweils signifikantesten Clustervoxels angegeben. Artefakte sind in dieser Analyse nicht aufgetreten. Positive t-Werte repräsentieren eine Steigerung des Beta-Gewichts von B1 zu B3 für die Gruppe RA_B relativ zur Gruppe KON_B.

Abbildung 5-10 (S. 92) zeigt den Interaktionseffekt dreier signifikanter Hirnaktivierungen dieser Analyse in den Schnittebenen des Talairach-Raums. Die ausgedehntesten Aktivierungen (siehe Tab. 5-4, S. 92) fanden sich im Bereich der primären (V1) und sekundären (V2) visuellen Kortizes (1 und 2 in Abb. 5-10, S. 92). Beide Cluster weisen einen nahezu gleichartigen Verlauf der Beta-Gewichte jeweils in Patienten- und Kontrollgruppe auf (siehe Abb. 5-11, S. 92, beispielhaft für das rechtslaterale Cluster). Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich für zwei weitere links- beziehungsweise rechtslateral gelegene Cluster, die stärker in Richtung des visuellen Assoziationskortex (V3) lokalisiert waren (z. B. Cluster 3 in Abb. 5-10, S. 92).

Tab. 5-4: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	t	p
1890	V2 V1	BA18 BA17	rechts	10	-79	19	-5,24345	0,000018
1809	V2 V1 V3	BA18 BA17 BA19	links	-17	-79	19	-4,85073	0,00005
432	V2 V3	BA18 BA19	rechts	31	-73	-5	-3,82302	0,00074
405	GTM GTI	BA21 BA20	rechts	64	-13	-17	-4,4022	0,000163
324	Cerebellum	/	rechts	15	-55	-8	-3,66579	0,001111
189	Cerebellum	/	links	-16	-46	-42	3,629769	0,001218
189	V2 V3	BA18 BA19	links	-27	-82	-2	-3,49933	0,001699
162	pACC	BA32	links	-21	29	25	3,447395	0,001938

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **V2:** Sekundärer visueller Kortex; **V1:** Primärer visueller Kortex; **V3:** Visueller Assoziationskortex; **GTM:** Gyrus temporalis medius; **GTI:** Gyrus temporalis inferior; **pACC:** Pregenuales anteriores Cingulum.

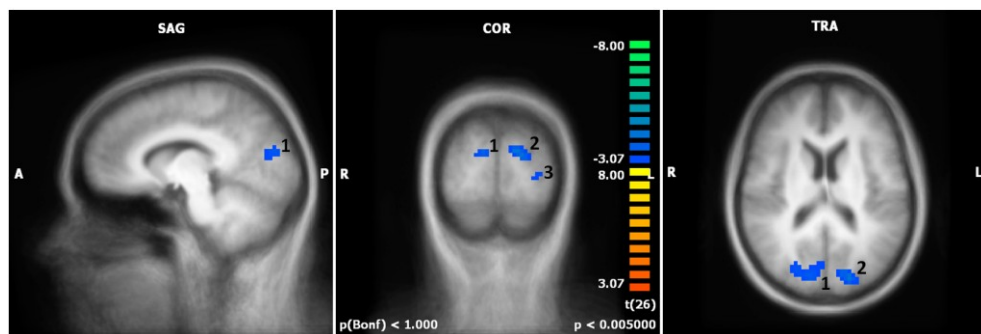


Abb. 5-10: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Visueller Kortex (bilateral)
B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **1:** V2 (Sekundärer visueller Kortex), V1 (Primärer visueller Kortex), rechtslateral; **2:** V2, V1, V3 (Visueller Assoziationskortex), linkslateral; **3:** V2, V3, linkslateral.

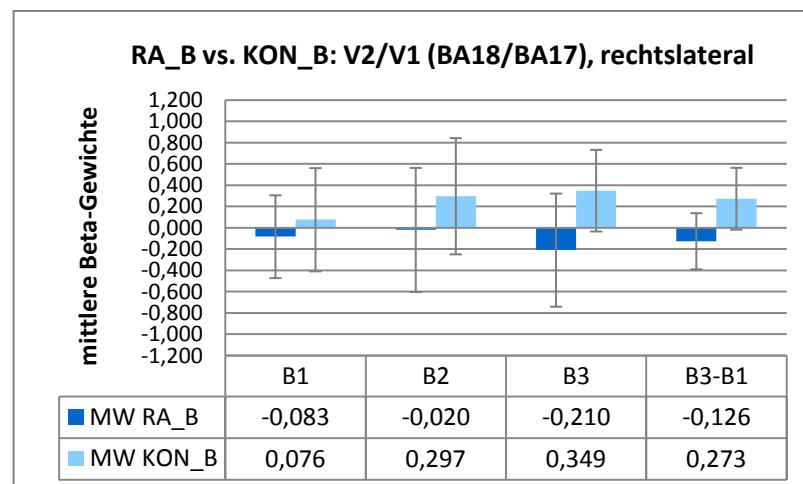


Abb. 5-11: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Sekundärer/Primärer visueller Kortex (rechts)
V2: Sekundärer visueller Kortex; **V1:** Primärer visueller Kortex; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

Weitere signifikante Cluster lagen im Bereich des rechtslateralen Gyrus temporalis medius/inferior, den Cerebelli sowie im linkslateralen pACC. Lediglich im linken Cerebellum und im pACC wiesen die RA_B-Patienten dabei eine stärkere Aktivierung von B1 zu B3 im Vergleich zu den Gesunden auf (z. B. pACC, siehe Abb. 5-12 und 5-13).

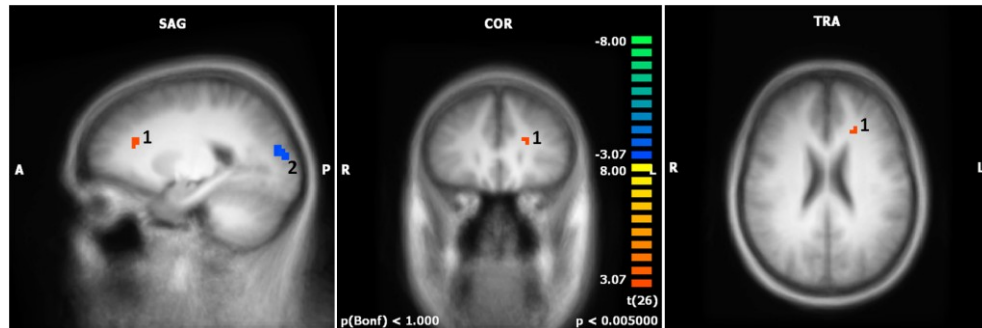


Abb. 5-12: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Pregenuales anteriores Cingulum (links)

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **1:** pACC (Pregenuales anteriores Cingulum), linkslateral; **2:** V2 (Sekundärer visueller Kortex), V1 (Primärer visueller Kortex), V3 (Visueller Assoziationskortex), linkslateral.

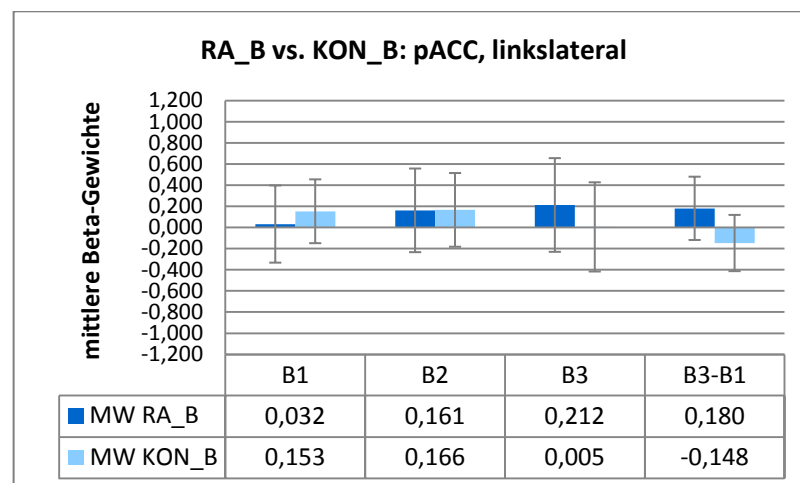


Abb. 5-13: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B: Pregenuales anteriores Cingulum (links)
pACC: Pregenuales anteriores Cingulum; B: Belastungsstufe; MW: Mittelwert.

5.2.2.3 RA_A versus RA_B

Im Vergleich der Hirnaktivierungen der Gruppen RA_A und RA_B zeigten sich in der RFX-Analyse signifikante Interaktionseffekte der Faktoren Gruppe und Belastungsstufe (geprüfter Kontrast B3-B1) in 22 Clustern (siehe Anhang C, Tab. C-3). Die minimale Anzahl von Voxeln in der Threshold-Analyse betrug 135 Voxel für ein Niveau von $p \leq 0,005$ (zweiseitig). Tabelle 5-5 (S. 94) listet die gefundenen Aktivierungen sortiert nach Clustergröße auf. Es werden die Lokalisation des Clusters sowie die entsprechenden Talairach-Koordinaten und statistischen Kennwerte des jeweils signifikantesten Clustervoxels ange-

geben. Artefakte sind in dieser Zusammenfassung nicht enthalten. Positive t-Werte repräsentieren eine Steigerung des Beta-Gewichts von B1 zu B3 für die Gruppe RA_A relativ zur Gruppe RA_B.

Tab. 5-5: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann-Areal	Hemi-sphäre	x	y	z	t	p
3915	Cerebellum	/	links	-14	-52	-32	-6,826463	0,000002
1107	SMA	BA06	rechts	7	-13	56	-4,832872	0,000133
918	GTI	BA20	rechts	60	-40	-22	-4,985628	0,000096
891	Cerebellum	/	rechts	12	-54	-31	-4,505198	0,000274
594	Cerebellum	/	rechts	34	-88	-25	-3,854727	0,001161
567	Cerebellum	/	rechts	48	-46	-26	-5,11845	0,000072
432	Cerebellum	/	rechts	9	-40	-26	-4,113018	0,000653
270	OFC	BA47	rechts	19	11	-19	-4,289548	0,000441
270	Cerebellum	/	links	-3	-58	-21	-3,668092	0,001759
270	OFC	BA11	links	-6	14	-22	-4,319571	0,000413
270	DLPFC FEF	BA09 BA08	links	-44	11	40	4,211081	0,000525
216	Thalamus	BA30	links	-7	-31	6	-4,097103	0,000677
216	Entorhinalkortex	BA28	links	-22	5	-24	-3,921721	0,001
135	Thalamus	/	rechts	27	-22	16	-3,62858	0,001921
135	Precuneus	BA07, BA31	rechts	21	-61	34	-3,418915	0,003061
135	pACC	BA24	bilateral	2	29	12	3,993491	0,000852
135	M1	BA04	links	-11	-31	58	-3,528982	0,002397

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **SMA:** Supplementär-motorisches Areal; **GTI:** Gyrus temporalis inferior; **OFC:** Orbitofrontaler Kortex; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **FEF:** Frontal Eye Field; **pACC:** Pregenuales anteriores Cingulum; **M1:** Primärer motorischer Kortex.

Die folgenden Abbildungen stellen den Interaktionseffekt einiger signifikanter Hirnaktivierungen dieser Analyse in den Schnittebenen des Talairach-Raums dar. Abbildung 5-14 (S. 95) zeigt eine Verringerung der Hirnaktivität von Belastungsstufe 1 zu Belastungsstufe 3 im SMA für die Patienten mit erhöhten Entzündungswerten (RA_A) im Vergleich zu den RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten (RA_B). Abbildung 5-15 (S. 95) dient der Visualisierung der mittleren Beta-Gewichte über die einzelnen Belastungsstufen sowie im Kontrast der höchsten vs. kleinsten Belastungsstufe (B3-B1) im maximal aktivierten Voxel dieses SMA-Clusters.

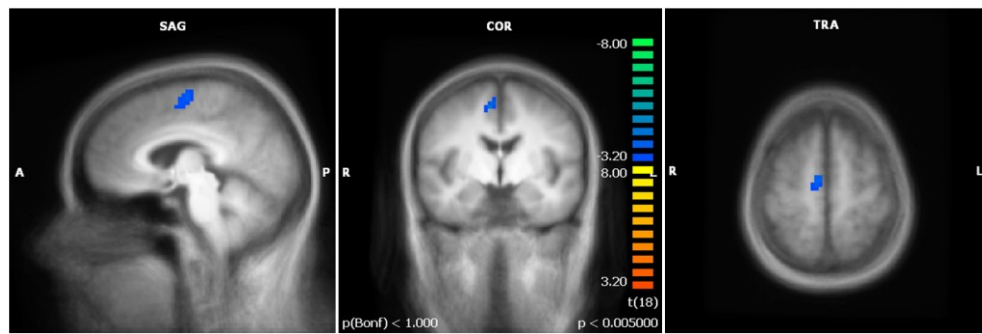


Abb. 5-14: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B: Supplementär-motorisches Areal (rechts)
B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1.

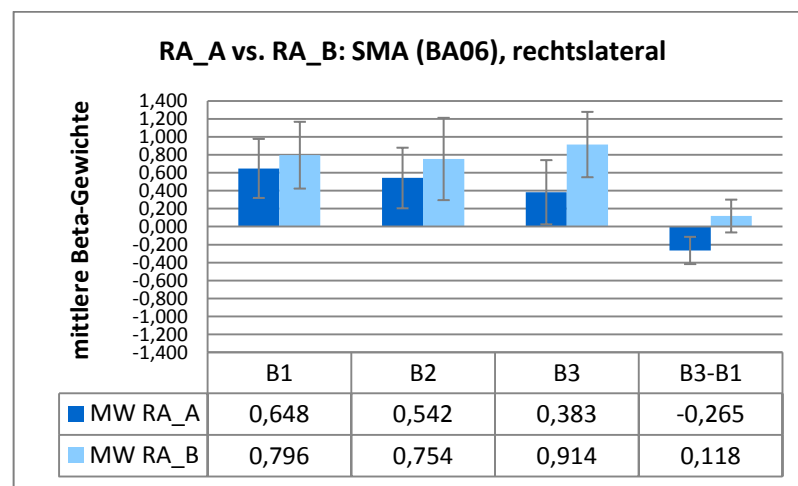


Abb. 5-15: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppen RA_A und RA_B: Supplementär-motorisches Areal (rechts)
SMA: Supplementär-motorisches Areal; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

Eine Zunahme der kortikalen Aktivität von B1 zu B3 für RA-Patienten mit erhöhter Entzündung relativ zu RA-Patienten mit normgerechter Entzündung liegt dagegen im linken DLPFC sowie im pACC vor (Abb. 5-16 (diese Seite) und 5-17 sowie 5-18 und 5-19 (alle S. 96)).

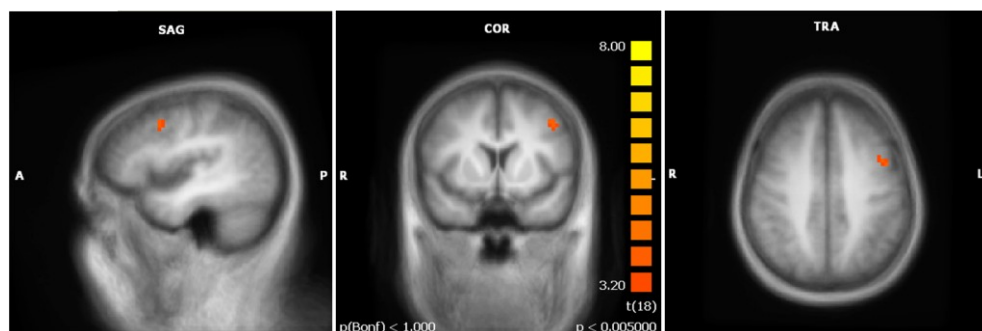


Abb. 5-16: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B: Dorsolateraler Präfrontalkortex/Frontales Augenfeld (links)
B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1.

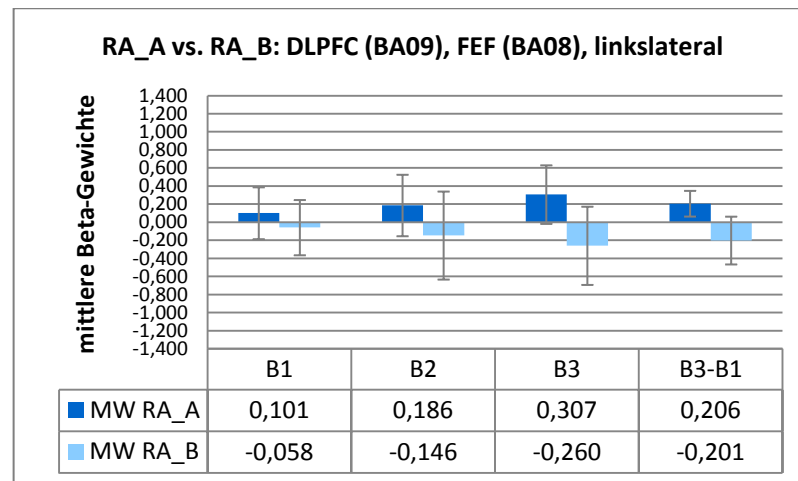


Abb. 5-17: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppen RA_A und RA_B: Dorsolateraler Präfrontalkortex/Frontales Augenfeld (links)

DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex; **FEF:** Frontales Augenfeld; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

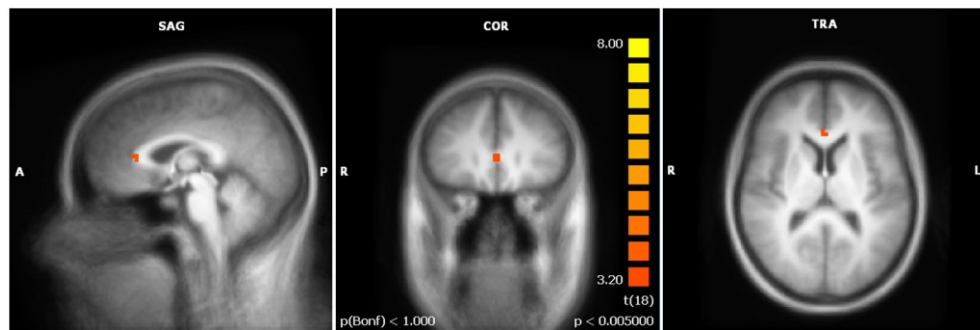


Abb. 5-18: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B: Pregenuales anteriores Cingulum (bilateral)
B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1.

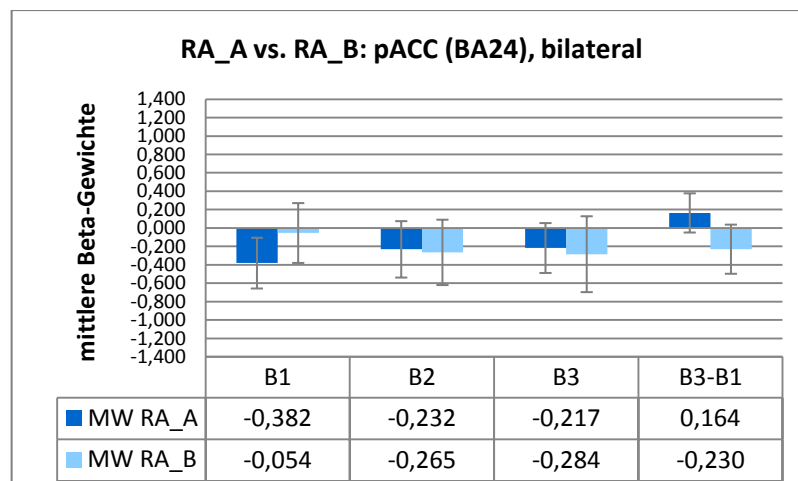


Abb. 5-19: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppen RA_A und RA_B: Pregenuales anteriores Cingulum (bilateral)

pACC: Pregenuales anteriores Cingulum; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

5.2.2.4 Alle-RA versus alle-KON

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des Vergleichs aller RA-Patienten gegen alle Kontrollpersonen der Studie präsentiert. Die minimale Anzahl von Voxeln in der Threshold-Analyse betrug 162 Voxel für ein Niveau von $p \leq 0,005$ (zweiseitig). Signifikante Interaktionseffekte der Faktoren Gruppe und Belastungsstufe ergaben sich in 20 Clustern (siehe Anhang C, Tab. C-4). Bedeutsame Cluster werden in der nachfolgenden Tabelle 5-6 aufgeführt (Cluster-Lokalisation, Talairach-Koordinaten sowie statistische Kennwerte der jeweils signifikantesten Voxel). Wie auch bei den vorherigen Analyseergebnissen sind in dieser Präsentation keine Artefakte enthalten. Positive t-Werte repräsentieren eine Steigerung des Beta-Gewichts von B1 zu B3 für die Gruppe der RA-Patienten im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern.

Tab. 5-6: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	t	p
972	GTM	BA21	rechts	64	-13	-17	-4,667201	0,000029
540	AI	BA13	rechts	39	14	2	-3,537758	0,000965
540	DLPFC PMC	BA09 BA06	links	-44	1	28	3,737699	0,000532
432	SA	BA07	links	-21	-55	49	-3,801903	0,000438
378	GFI	BA47	rechts	43	29	2	-3,641276	0,000711
378	TPC	BA38	links	-32	14	-26	-3,672195	0,000648
351	GA	BA39	rechts	52	-61	31	3,735881	0,000535
243	DMPFC	BA09	bilateral	3	50	29	3,786138	0,00046
243	GH	BA36	links	-44	-37	-23	-3,592204	0,000822
243	PI	BA13	links	-44	-25	19	-3,452291	0,00124
216	DLPFC	BA09	rechts	34	26	28	-4,285841	0,000098
216	Cerebellum	/	links	-21	-67	-35	-3,360573	0,001616

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **GTM:** Gyrus temporalis medius; **AI:** Anteriore Insel; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **SA:** Somatosensorischer Assoziationskortex; **GFI:** Gyrus frontalis inferior; **TPC:** Temporopolarer Kortex; **GA:** Gyrus angularis; **DMPFC:** Dorsomedialer Präfrontalkortex; **GH:** Gyrus hippocampi; **PI:** Posteriore Insel.

Diejenigen signifikanten Cluster, in welchen eine Zunahme der Hirnaktivierung über die Belastungsstufen für die RA-Patienten (relativ zu den Gesunden) vorliegt, sind in Abbildung 5-20 (S. 98) in den Schnittebenen des Talairach-Raums dargeboten. Der Verlauf der mittleren Aktivität des Clusters im Areal des linken DLPFC (*I* in Abb. 5-20), welches sich teilweise bis in den PMC erstreckt, zeigt, dass nicht nur eine Steigerung der Hirnaktivität in der Patientengruppe stattfindet, sondern auch eine Deaktivierung in diesem Areal für die Gruppe der Gesunden vorliegt (Abb. 5-21, S. 98).

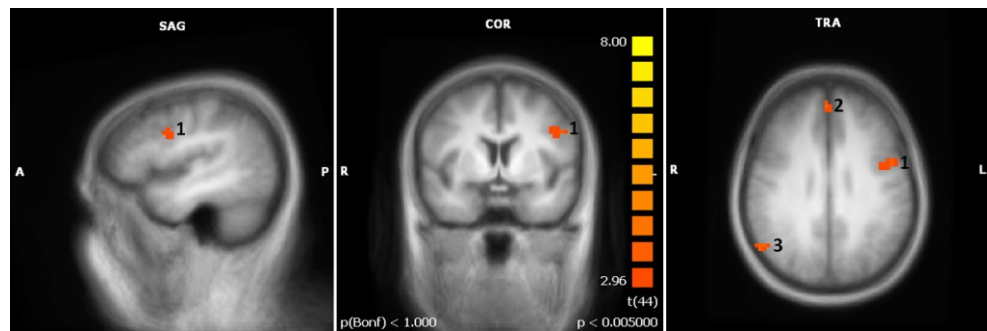


Abb. 5-20: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: RA > KON

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **1:** DLPFC (Dorsolateraler Präfrontalkortex)/PMC (Prämotorischer Kortex), links lateral; **2:** DMPFC (Dorsomedialer Präfrontalkortex), bilateral; **3:** GA (Gyrus angularis), rechts lateral.

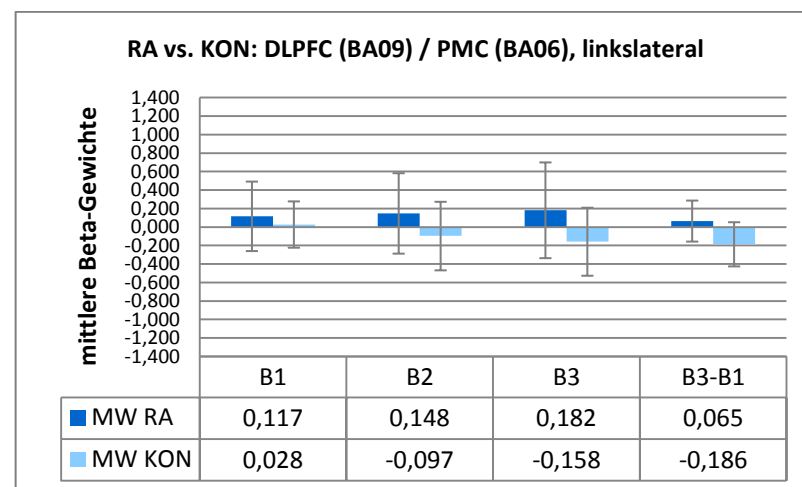


Abb. 5-21: Mittlere Hirnaktivierung der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: Dorsolateraler Präfrontalkortex/Prämotorischer Kortex (links)

DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

Ein ähnliches Bild der Beta-Gewichte ergibt sich für das DMPFC-Cluster (2 in Abb. 5-20). Anders gestaltet sich der Aktivitätsverlauf zum Beispiel im Bereich der linken PI, dargestellt in Abbildung 5-22:

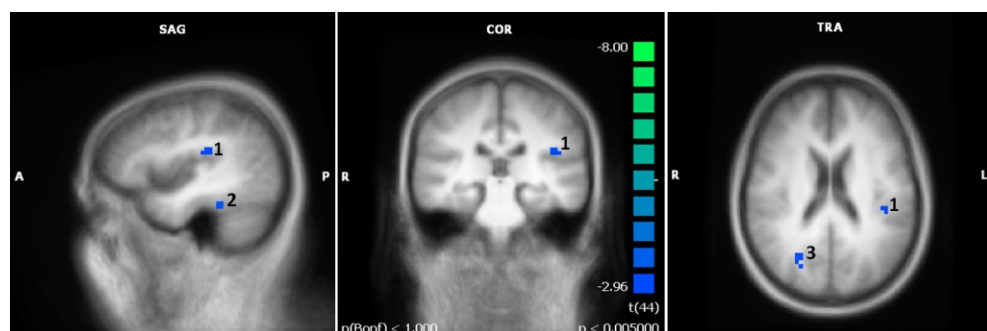


Abb. 5-22: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: Posteriore Insel (links)

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **1:** PI (Posteriore Insel), links lateral; **2:** GH (Gyrus hippocampi), links lateral; **3:** überwiegend White-Matter.

Wie man Abbildung 5-23 entnehmen kann, zeigt sich für die posteriore Insel eine Aktivitätszunahme über die Belastungsstufen hinweg für die gesunden VP, dagegen keine Veränderung der Hirnaktivität in der Patientengruppe.

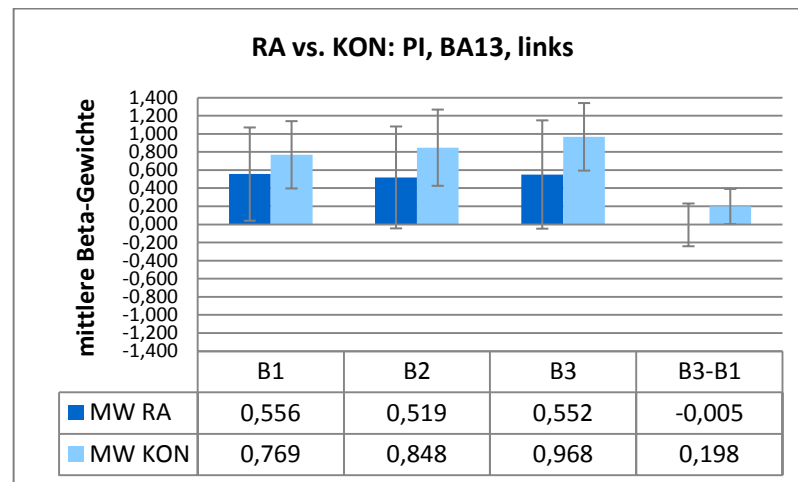


Abb. 5-23: Mittlere Hirnaktivierung der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON: Posteriore Insel (links)
 PI: Posteriore Insel; B: Belastungsstufe; MW: Mittelwert.

5.3 Modulation kortikaler Aktivität infolge Bewegungsstimulation bei RA-Patienten

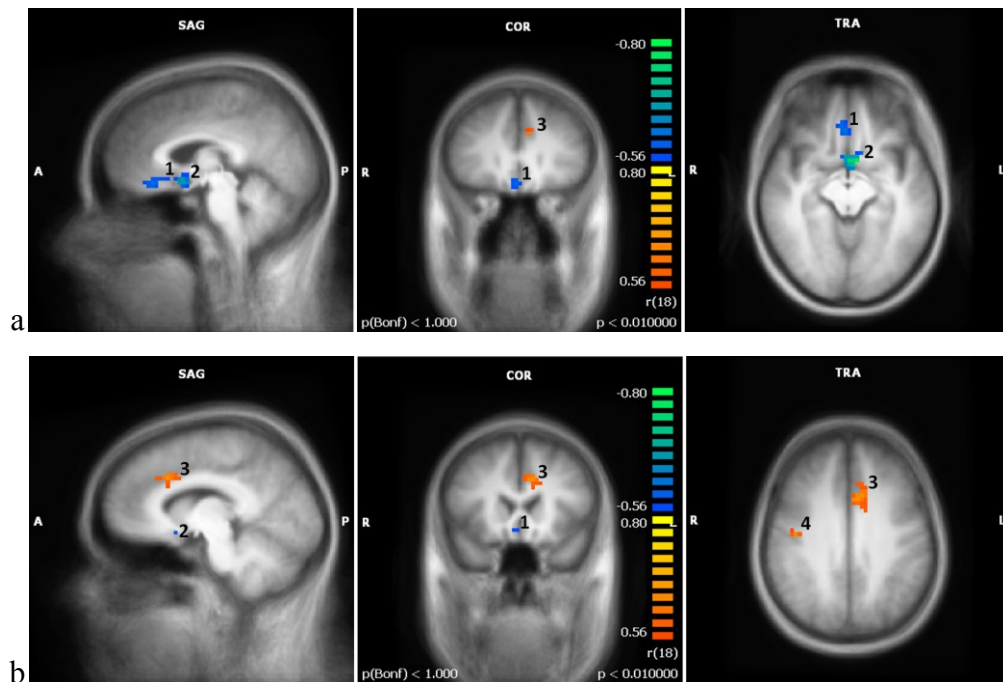
5.3.1 Einfluss des präexperimentellen RA-Schmerzes

Hypothese 5 diente der Analyse eines möglichen Zusammenhangs des bereits vor der Durchführung des Experiments vorhandenen Arthritisschmerzes (RADAI_Schm) mit der kortikalen Aktivität infolge der experimentellen Stimulation. Bezüglich der maskenbasierten Analyse betrug die benötigte Anzahl von Voxeln in der Cluster-Threshold-Analyse 189 Voxel für ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ (entspricht $\alpha = 0,005$ einseitig). Vier Cluster erfüllten diese Bedingung (siehe Tab. 5-7 und Abb. 5-24a, 5-24b auf S. 100). Die erwartete negative Korrelation wurde für zwei Cluster im subgenualen ACC (sACC) und im OFC mit hohen negativen Korrelationskoeffizienten nachgewiesen ($r = -0,79$ resp. $r = -0,69$). Im aMCC bzw. im PMC korreliert die Hirnaktivität dagegen hoch positiv mit RADAI_Schm ($r = 0,76$ bzw. $r = 0,65$).

Tab. 5-7: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – präexperimenteller Arthritisschmerz

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman-Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	<i>r</i>	<i>p</i>
1269	sACC	BA25	links	-7	8	-9	-0,790348	0,000034
1080	aMCC	BA32, BA24	links	-8	17	32	0,755052	0,000119
891	OFC	BA11	rechts	1	30	-10	-0,694512	0,000679
189	PMC	BA06	rechts	42	-10	34	0,650447	0,001901

sACC: Subgenuales anteriores Cingulum; aMCC: Anterior-mediales Cingulum; OFC: Orbitofrontalkortex; PMC: Prämotorischer Kortex.

**Abb. 5-24(a, b): Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – präexperimenteller Arthritisschmerz**

1: OFC (Orbitofrontalkortex), rechtslateral; 2: sACC (Subgenuales anteriores Cingulum), linkslateral; 3: aMCC (Anterior-mediales Cingulum), linkslateral; 4: PMC (Prämotorischer Kortex), rechtslateral.

Die Abbildung 5-24 zeigt die gefunden Cluster in ihren Schnittebenen im Talairach-Raum. Wie bereits erläutert, erlaubt BrainVoyager QX lediglich die Testung zweiseitiger Korrelationshypothesen, weshalb diese sowie alle folgenden Abbildungen ein zweiseitiges p -Wert-Niveau von $p \leq 0,01$ anzeigen.

Die Cluster im sACC, aMCC und OFC werden auch bei der zusätzlich durchgeführten, explorativen whole-brain-Analyse (unkorrigiertes, zweiseitiges Niveau $p \leq 0,01$) angegeben. Das PMC-Cluster erfüllt in der whole-brain-Analyse (minimale Clustergröße hier 270 Voxel) dagegen nicht mehr die Kriterien der statistischen Signifikanz. Linkslateral findet sich allerdings ein großes Cluster im IFG (Inferiorer Frontalgyrus), welches bis in die AI hineinreicht (siehe Abb. 5-25, S. 101). Alle in der whole-brain-Analyse gefundene Aktivierungen, ihre Lokalisationen und statistischen Kennwerte können im Anhang D (Tab. D-1) eingesehen werden.

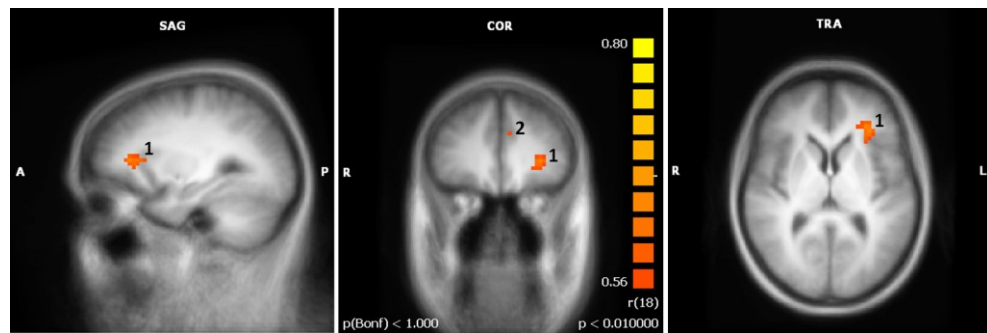


Abb. 5-25: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – präexperimenteller Arthritis-schmerz (whole-brain-Analyse)

1: IFG/AI (Inferiorer Frontalgyrus/Anteriore Insel), linkslateral; **2:** aMCC (Anterior-mediales Cingulum), linkslateral.

5.3.2 Einfluss des Verlaufs der Schmerzintensität

Hypothese 6 diente der Analyse eines möglichen Zusammenhangs des Schmerzverlaufs über die Belastungsstufen (operationalisiert als Differenz der Schmerzratings Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1, Schm3-Schm1) mit der kortikalen Aktivität infolge der experimentellen Stimulation. Die benötigte Anzahl von Voxeln in der Cluster-Threshold-Analyse im Rahmen der maskenbasierten Betrachtung betrug 189 Voxel für ein Niveau von $p \leq 0,005$ (einseitig). Diese Hürde wurde von fünf Clustern überwunden (siehe Tab. 5-8).

Tab. 5-8: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Schmerzverlauf

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman-Areal	Hemi-sphäre	x	y	z	r	p
1647	OFC	BA11, BA10	links	-5	39	-5	-0,688628	0,000787
567	pACC	BA32	links	-14	45	7	-0,632835	0,002748
189	aMCC	BA32	links	-17	29	31	0,609377	0,004342
189	PI	BA13	links	-35	-25	10	-0,688895	0,000782
189	PI	BA13	links	-36	-13	-7	-0,62866	0,002989

OFC: Orbitofrontalkortex; **PFC:** Präfrontalkortex; **pACC:** Pregenuales anteriores Cingulum; **DMPFC:** Dorsomedialer Präfrontalkortex; **PI:** Posteriore Insel.

Bis auf das Cluster im Bereich des anterior-medialen Cingulums, welches zum Teil bis in den DMPFC hineinreicht, weisen alle Cluster eine negative Korrelation zur Differenz der Schmerzratings auf. Abbildung 5-26 (S. 102) zeigt drei der fünf Cluster im Talairach-Raum. Zusammenhängende Voxel des großen OFC-Clusters sind zur besseren Kenntlichkeit umrandet.

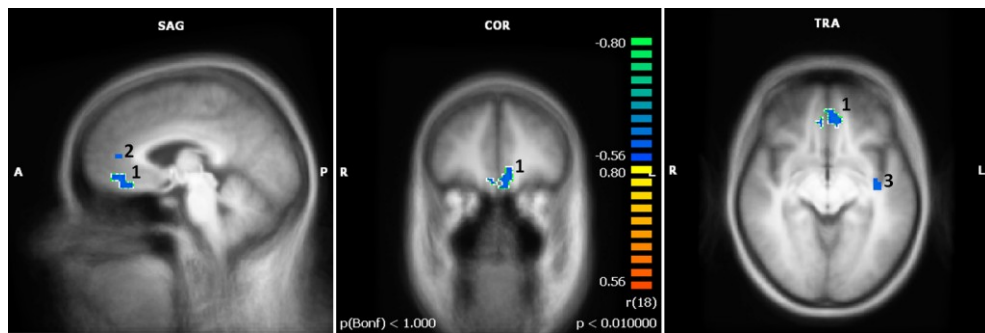


Abb. 5-26: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Schmerzverlauf

1: OFC (Orbitofrontalkortex), linksilateral; 2: pACC (Pregenuales anteriores Cingulum), linksilateral; 3: PI (Posteriore Insel), linksilateral (3 entspricht Zeile 5 in Tab. 5-8, S. 101).

Auch in der ergänzenden explorativen Korrelationsanalyse, deren minimale Clustergröße 270 Voxel betrug, wurde das OFC-Cluster gefunden. Im Bereich des gezeigten pACC- sowie des posterioren Inselareals (2 sowie 3 in Abb. 5-26) ergaben sich in der konservativen whole-brain-Analyse ebenfalls signifikante Deaktivierungen, wenn auch mit etwas anderer Lokalisation des jeweiligen *peak voxels* (das am stärksten aktivierte Voxel eines Clusters). Dabei ist das Insel-Cluster deutlich größer als in der maskenbasierten Analyse (Vgl. Abb. 5-26 und 5-27). Die zweite, stärker posterior-superior gelegene Insel-Deaktivierung (4. Zeile in Tab. 5-8 auf S. 101; in Abb. 5-26 nicht gezeigt) erfüllt die Kriterien der statistischen Signifikanz in der whole-brain-Analyse allerdings nicht – ebenso wie die Aktivierung im anterior-medialen Cingulum. Dagegen fand sich ein Thalamus-Cluster mit negativer Korrelation zum Schmerzverlauf (siehe Abb. 5-27). Diese und weitere im Rahmen der whole-brain-Analyse gefundene signifikante Korrelationen von Hirnaktivität und Schmerzverlauf sind in Anhang D (Tab. D-2) zu finden.

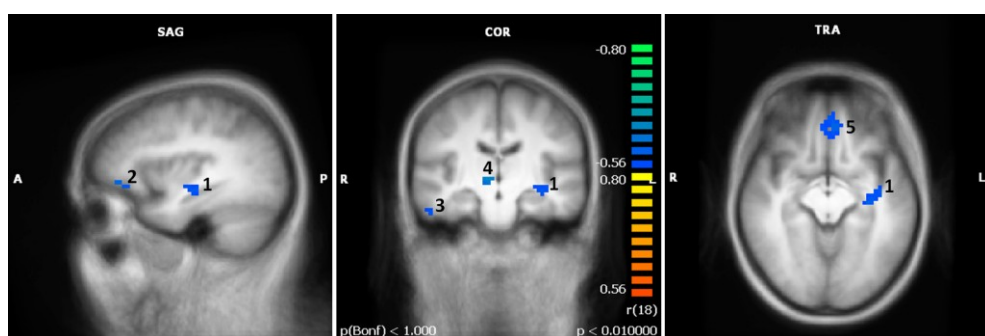


Abb. 5-27: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Schmerzverlauf (whole-brain-Analyse)

1: PI (Posteriore Insel), linksilateral; 2: aPFC (Anteriorer Präfrontalkortex), linksilateral; 3: GTI (Gyrus temporalis inferior), rechtsilateral; 4: Thal (Thalamus), rechtsilateral; 5: OFC (Orbitofrontalkortex), linksilateral.

5.3.3 Einfluss des aktuellen Entzündungsmaßes

Hypothese 7 testete auf eine positive Korrelation des aktuellen Entzündungsmaßes (CRP) mit der Hirnaktivierung in typischen Schmerzarealen. Die benötigte Anzahl von

Voxeln in der Cluster-Threshold-Analyse betrug 162 Voxel für ein Niveau von $p \leq 0,005$ (einseitig) in der maskenbasierten Analyse. Sechs Cluster zeigten signifikante Korrelationen mit CRP (siehe Tab. 5-9). Dabei weist das größte Cluster, welches im aMCC liegt und in Abbildung 5-28 in seinen Schnittebenen innerhalb des Talairach-Raums dargestellt wird, die erwartete positive Korrelation auf ($r = 0,79$). Im pACC fanden sich zwei Aktivierungscluster, die bei weniger konservativer Signifikanzschranke ein gemeinsames Cluster bildeten. Eine weitere positive Korrelation ergab sich für den linken Thalamus. Negative Korrelationen wurden in der rechten PI (Abb. 5-29) und im linken sACC gefunden.

Tab. 5-9: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsmaß

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	<i>r</i>	<i>p</i>
810	aMCC	BA32, BA24	links	-17	11	32	0,790291	0,000034
243	pACC	BA32	bilateral	-2	36	14	0,605368	0,004678
243	sACC	BA25	links	-8	23	-4	-0,67892	0,000997
189	pACC	BA24	bilateral	-2	29	10	0,646841	0,002054
189	Thalamus	/	links	-3	-7	11	0,627955	0,003031
162	PI	BA13	rechts	51	-34	21	-0,760663	0,000099

aMCC: Anterior-mediales Cingulum; **pACC:** Pregenuales anteriores Cingulum; **sACC:** Subgenuales anteriores Cingulum; **PI:** Posteriore Insel.

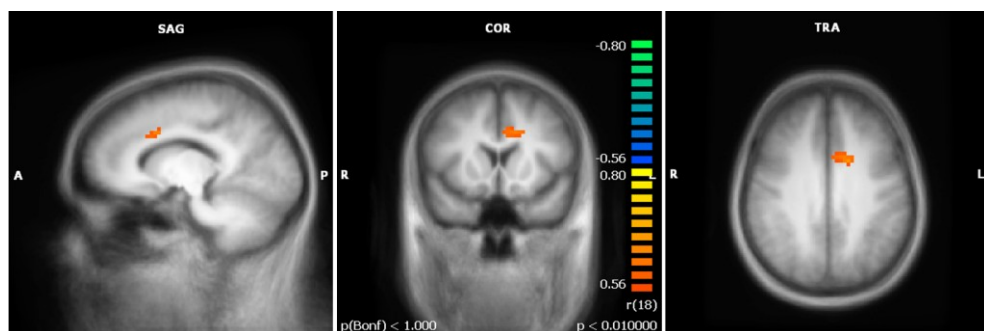


Abb. 5-28: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Entzündungsmaß: Anterior-mediales Cingulum (links)

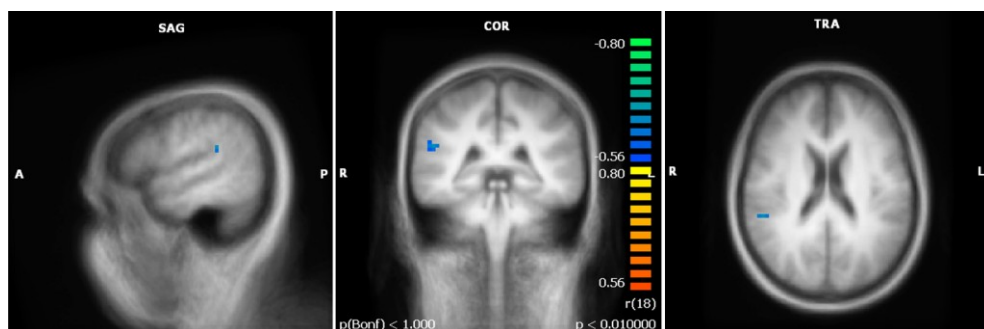


Abb. 5-29: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Entzündungsmaß: Posteriore Insel (rechts)

In der explorativen whole-brain-Analyse (minimale Clustergröße in der Cluster-Threshold-Analyse: 270 Voxel) wurden 53 signifikant aktivierte Cluster gefunden (Überblick inkl. Lokalisationen und statistischen Kennwerten siehe Anhang D, Tab. D-3). Sowohl das in der maskenbasierten Analyse gefundene aMCC-Cluster als auch eins der beiden pACC-Cluster (BA32) übertreffen dabei die Signifikanzgrenze. Auch das in Abb. 5-29 (S. 103) gezeigte PI-Cluster wird in der whole-brain-Analyse gefunden, erstreckt sich dort jedoch über ein weitaus größeres Areal (6426 Voxel), welches überwiegend weder kortikalen noch subkortikalen Arealen, dagegen am ehesten noch dem SA (BA07) zugeordnet werden kann (siehe Abb. 5-30, transversale Schnittebene, zusammenhängende Voxel dieses Clusters sind grün umrandet).

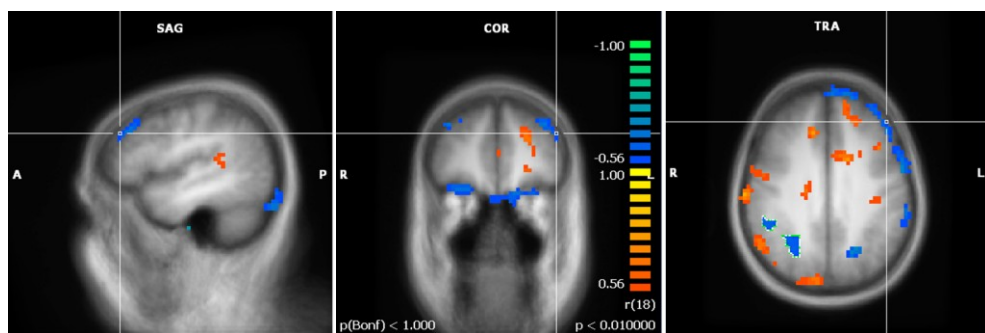


Abb. 5-30: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsausmaß (whole-brain-Analyse)

In der obigen Abbildung sind zudem viele Cluster zu erkennen, die aufgrund ihrer Lokalisation am Rand des Gehirns und ihres langgezogenen Erscheinungsbildes artefaktverdächtig wirken. Aus diesem Grund wurden die Aktivierungen der einzelnen Versuchspersonen im GLM per Augenschein auf Auffälligkeiten überprüft. Tatsächlich war die Hirnaktivität von VP50 der in Abb. 5-30 dargestellten Aktivität sehr ähnlich (siehe Abb. 5-31; zur Erleichterung des Vergleichs liegt das Koordinatenkreuz an derselben Stelle wie in der Darstellung der gruppenbasierten Korrelationshypothese aus Abb. 5-30).

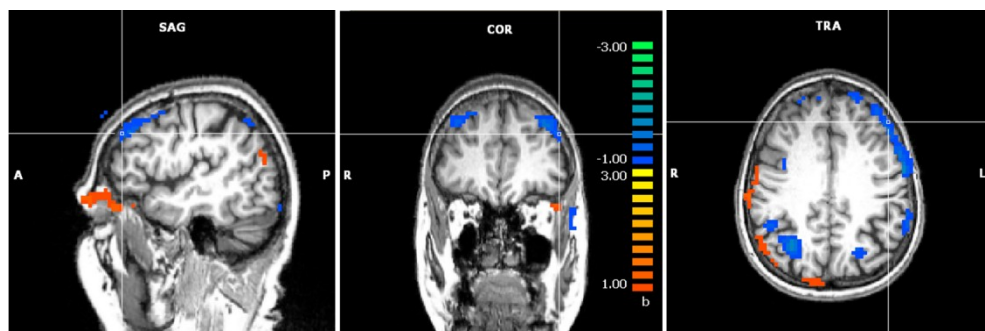


Abb. 5-31: Beta-maps der VP50 im Kontrast B3 vs. B1

VP50 wies den mit Abstand größten CRP-Wert der gesamten Patientenstichprobe auf: $VP50_{CRP} = 62,3 \text{ mg/l}$ ($MW_{CRP} = 9,74 \text{ mg/l}$, $Std_{CRP} = 13,42 \text{ mg/l}$; insgesamt 29 gültige Fälle bei einem fehlenden Wert). Damit weicht das CRP-Maß der VP50 um mehr als drei Standardabweichungen vom mittleren CRP ab und kann als Ausreißerwert betrachtet werden. Wird nun die whole-brain-Korrelationsanalyse für Hypothese 7 ohne VP50 durchgeführt, so ergibt sich in der Threshold-Analyse eine minimale Clustergröße von 243 Voxeln für ein einseitiges Niveau von $p \leq 0,005$. Im Ergebnis zeigen sich jetzt zehn signifikant aktivierte Cluster (siehe Tab. 5-10). Vier der Cluster befinden sich im Bereich des anterior-medialen Cingulums. Auf weniger konservativem Signifikanzniveau bilden sie ein gemeinsames Cluster. Zwei Cluster der maskenbasierten Analyse finden sich auch in der whole-brain-Analyse nach Ausschluss von VP50: aMCC (Lokalisation -14/11/33) und pACC (Lokalisation 1/29/8). Abbildung 5-32 zeigt einen Teil der gefundenen Aktivierungen nach Ausschluss von VP50.

Tab. 5-10: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsausmaß, whole-brain-Analyse, nach Ausschluss von VP50

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	r	p
1674	Cerebellum	/	rechts	19	-46	-28	-0,720077	0,000508
1134	aMCC	BA32	links	-2	32	28	0,777674	0,000089
810	Cerebellum	/	links	-29	-38	-31	-0,740796	0,000286
675	DLPFC FEF	BA09 BA08	links	-27	35	32	0,672759	0,001598
540	aMCC	BA32, BA24	links	-14	11	33	0,727141	0,00042
459	FEF	BA08	links	-30	9	36	0,754642	0,000189
432	pACC	BA24	rechts	1	29	8	0,685751	0,001191
324	aMCC PMC	BA24 BA06	links	-6	2	49	0,698766	0,000874
297	Artefakt	/	/	56	-67	-15	-0,648072	0,002693
270	aMCC	BA32	links	-2	15	37	0,596157	0,007063

aMCC: Anterior-mediales Cingulum; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **FEF:** Frontal Eye Field; **pACC:** Pregenuales anteriores Cingulum; **PMC:** Prämotorischer Kortex.

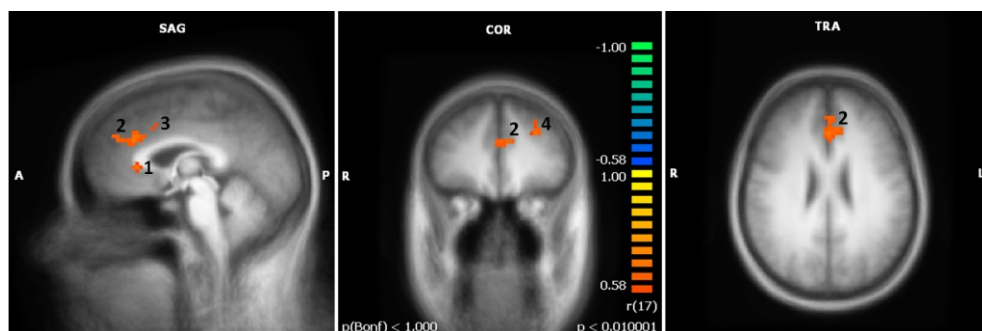


Abb. 5-32: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsausmaß (whole-brain-Analyse nach Ausschluss von VP50)

1: pACC (Pregenuales anteriores Cingulum), rechtslateral; 2: aMCC (Anterior-mediales Cingulum), linkslateral; 3: aMCC, linkslateral; 4: DLPFC (Dorsolateraler Präfrontalkortex), FEF (Frontal Eye Field), linkslateral.

5.3.4 Einfluss des Katastrophisierens

Auch Hypothese 8 wurde zunächst mit Hilfe einer maskenbasierten Analyse beantwortet. Neun Cluster, welche in Tabelle 5-11 aufgelistet sind, zeigten signifikante Korrelationen zum Wert der Skala FSS-Cat (Katastrophisieren) im FSS. Dabei betrug die Mindestanzahl zusammenhängender Voxel in der Cluster-Threshold-Analyse 189 Voxel für eine einseitige p-Wert-Schranke von 0,005.

Tab. 5-11: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Katastrophisieren

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman-Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	r	p
1917	Artefakt	/	/	-18	53	-26	0,789415	0,000035
513	PMC	BA06	rechts	10	-7	58	-0,721762	0,000327
378	DLPFC Broca-Areal	BA46 BA45	rechts	51	20	22	-0,663468	0,001427
351	aPFC	BA10	rechts	37	47	10	-0,664439	0,001396
351	aMCC	BA32, BA24	rechts	18	20	36	0,700494	0,000583
297	PMC	BA06	rechts	27	2	53	-0,697811	0,000624
270	Artefakt	/	/	54	44	5	0,605136	0,004699
270	OFC	BA11	rechts	12	29	-11	-0,636734	0,002537
270	Broca-Areal DLPFC	BA45 BA46	links	-59	20	11	-0,684969	0,000861

PMC: Prämotorischer Kortex; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **aPFC:** Anteriorer Präfrontalkortex; **aMCC:** Anterior-mediales Cingulum; **OFC:** Orbitofrontalkortex.

Drei Cluster zeigten den erwarteten positiven Zusammenhang zwischen Katastrophisieren und Hirnaktivierung. Zwei davon müssen jedoch als Artefakte betrachtet werden. So war das größte signifikant aktivierte Cluster offensichtlich ein Bewegungsartefakt knapp unterhalb des linken OFC im Augenbereich (Abb. 5-33). Das verbliebene Cluster im aMCC ist in Abbildung 5-34 (S. 107) zu sehen.

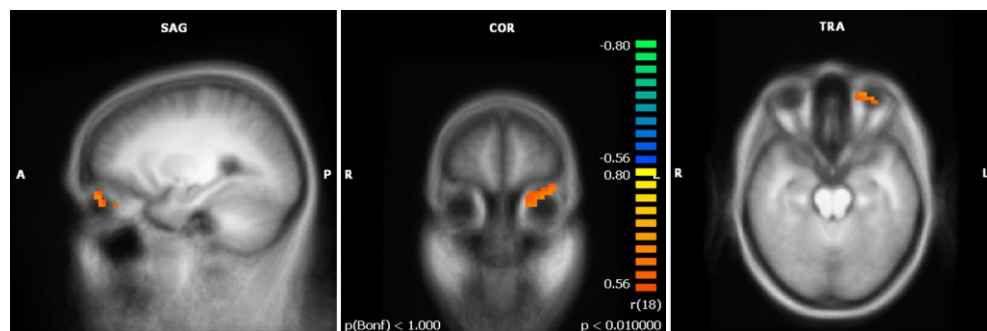


Abb. 5-33: Beispiel eines Artefakts

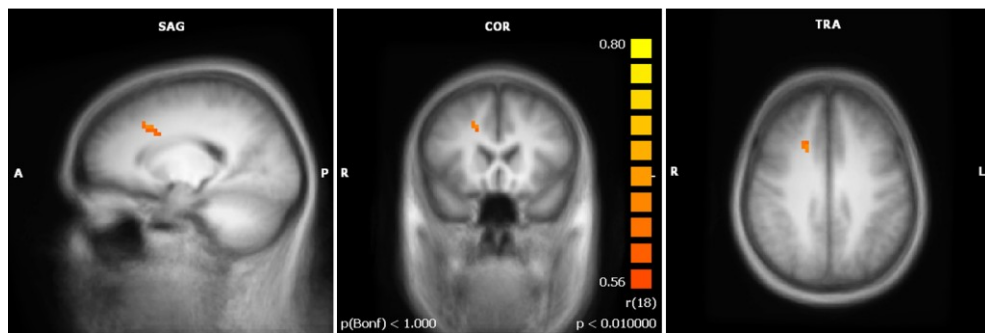


Abb. 5-34: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Katastrophisieren: Anterior-mediales Cingulum (rechts)

Hohe negative Korrelationen fanden sich unter anderem im PMC und im OFC (Abb. 5-35).

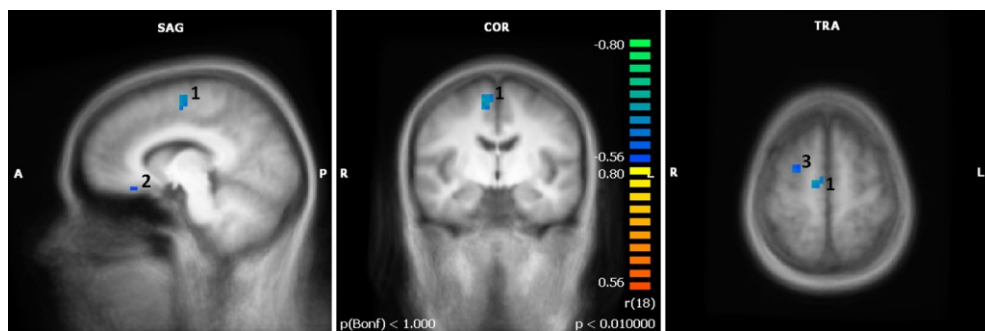


Abb. 5-35: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Katastrophisieren: Prämotorischer Kortex und Orbitofrontalkortex (rechts)

1: PMC (Prämotorischer Kortex), rechtslateral; 2: OFC (Orbitofrontalkortex), rechtslateral; 3: PMC, rechtslateral.

Im Zuge der ergänzenden whole-brain-Korrelationsanalyse (minimale Clustergröße 270 Voxel) wurden alle sieben nicht-artefaktbelasteten Cluster bestätigt. Weiterhin ergaben sich zusätzliche Cluster in der linken PI und im rechten SA, deren Hirnaktivität negativ mit dem Katastrophisieren korrelierte. Eine Übersicht über diese und weitere in der explorativen Analyse gefundenen signifikanten Cluster ist wiederum in Anhang D (Tab. D-4) zu finden.

5.3.5 Einfluss der Depressivität

Hypothese 9 testete einen positiven Zusammenhang des Depressivitätsausmaßes, erfasst über den BDI-Score, und Hirnaktivität im Präfrontalkortex. Für die maskenbasiert berechnete Korrelationskarte betrug die minimale Clustergröße 135 Voxel (bei $p \leq 0,01$, zweiseitig). Zwei Cluster erfüllten dieses Kriterium (siehe Tab. 5-12, S. 108). Im Bereich des aPFC zeigte sich die erwartete positive Korrelation mit dem BDI-Score (siehe auch Abb. 5-36, S. 108), in einem kleineren Bereich im DLPFC/DMPFC (rechtslateral) ergab sich dagegen ein negativer Zusammenhang mit dem Ausmaß der Depressivität (Abb. 5-37 auf S. 108).

Tab. 5-12: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Depressivität

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman-Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	<i>r</i>	<i>p</i>
540	aPFC	BA10	links	-21	65	14	0,770604	0,00007
162	DLPFC (DMPFC)	BA09	rechts	28	35	26	-0,644504	0,002158

aPFC: Anteriorer Präfrontalkortex; DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex; DMPFC: Dorsomedialer Präfrontalkortex.

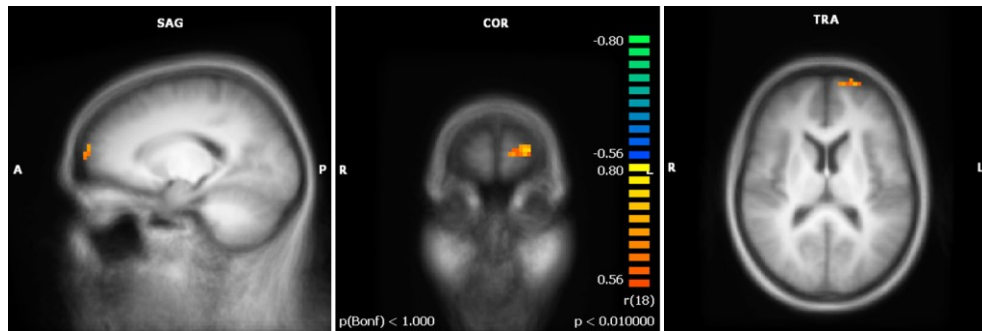


Abb. 5-36: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Depressivität: Anteriorer Präfrontalkortex

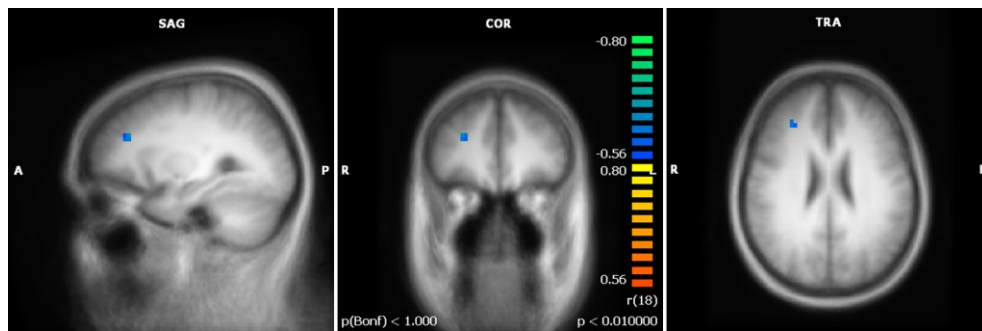


Abb. 5-37: Signifikante Korrelation Hirnaktivität – Depressivität: Dorsolateraler / Dorsomedialer Präfrontalkortex

Beide in der maskenbasierten Analyse aufgefundenen Cluster haben auch in der konservativen whole-brain-Analyse Bestand. Die minimale Clustergröße betrug 243 Voxel für ein Niveau von $p \leq 0,01$ (zweiseitig). Zusätzlich zu den Aktivierungen der maskenbasierten Analyse zeigte sich z. B. ein mit dem BDI negativ korrelierendes linkslaterales Cluster im IFG im Bereich des Operculums ($r = -0,66$; $p < 0,002$), welches sich zu einem kleinen Teil bis in die AI erstreckte (I in Abb. 5-38, S. 109). Angaben zu diesem und weiteren in der whole-brain-Analyse gefundenen Clustern inklusive Lokalisationen und statistischer Kennwerte der *peak voxels* sind wiederum in Anhang D (Tab. D-5) einzusehen.

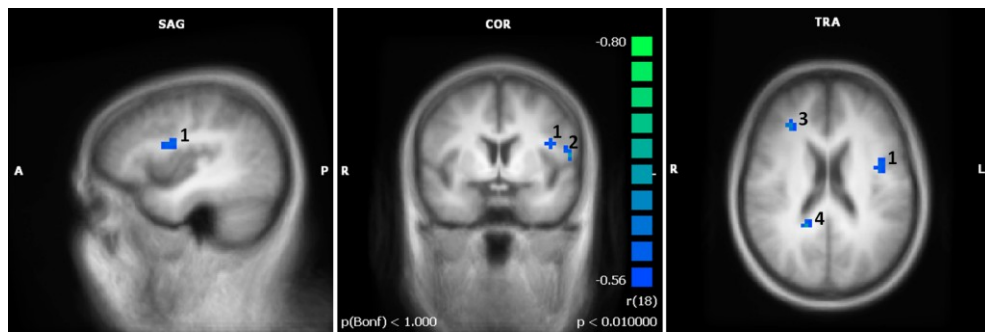


Abb. 5-38: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Depressivität (whole-brain-Analyse)

1: IFG (Inferiorer Frontalgyrus), linkslateral; **2:** Broca-Areal (BA44), linkslateral; **3:** DLPFC (Dorsolateraler Präfrontalkortex), rechtslateral; **4:** überwiegend White-Matter.

6 Diskussion

Analog zur Gestaltung des Ergebnisteils werden zunächst die Resultate bezüglich der Hypothesen 1 und 2 (Verhaltensdaten, Kap. 6.1) diskutiert. Anschließend erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der fMRT-Datenanalysen (Hypothesen 3 und 4 sowie explorative Gruppenvergleiche bezüglich der kortikalen Aktivität infolge Bewegungsstimulation, Kap. 6.2). Der letzte Abschnitt dieses Kapitels (Kap. 6.3) dient der Diskussion der Korrelationsanalysen (Hypothesen 5 bis 9, Modulation der kortikalen Aktivität infolge Bewegungsstimulation bei RA-Patienten).

6.1 Diskussion der Verhaltensdaten

In der vorliegenden Studie sollte nachgewiesen werden, dass RA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen infolge eines krankheitsrelevanten Bewegungsstimulus generell eine höhere Schmerzintensität wahrnehmen (Hypothesen 1 und 2). Die multivariaten Analysen ergaben erwartungsgemäß sowohl für RA-Patienten in florider Krankheitsphase (RA_A) als auch für RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten (RA_B) einen signifikanten Unterschied zu ihren jeweiligen Kontrollpersonen. Damit konnten die Hypothesen 1 und 2 bestätigt werden.

Hypothese 1: RA_A vs. KON_A

Im Einzelnen zeigten sich für Patienten mit erhöhten Entzündungswerten (RA_A) auf allen drei Belastungsstufen signifikant höhere Schmerzintensitätsratings im Vergleich zur Kontrollgruppe (KON_A). Zudem stieg das Intensitätsrating über die Belastungsstufen für die Patientengruppe, nicht aber für die Kontrollgruppe, womit ein signifikanter Interaktionseffekt gefunden werden konnte.

Kritisch anzumerken ist, dass einige RA-Patienten aufgrund ihres aktuellen rheumatischen Schmerzes, der bereits vor der experimentellen Untersuchung bestand, nicht in der Lage waren, die höchste Belastungsstufe zu bewältigen. Daraus resultierte eine relativ kleine Stichprobe von nur sieben RA-Patienten mit erhöhten Entzündungswerten, die alle drei Belastungsstufen durchlaufen konnten. Anstatt alle VP Reizen gleicher Stärke auszusetzen, wäre es alternativ denkbar, Schmerzschwellen der einzelnen Teilnehmer zu bestimmen und die im Experiment eingesetzten Stimuli darauf aufbauend zu individualisieren. Derartig könnten die Versuchspersonen mit einer als gleich wahrgenommenen Schmerzintensität konfrontiert werden; unterschiedliche Intensitätsstufen sind ebenfalls denkbar. Schweinhardt et al. (2008) nutzten eine Apparatur zur Applikation von Druckschmerzreizen unter-

schiedlicher Stärke, wodurch es möglich war, trotz interindividueller Unterschiede der aktuellen Gelenkentzündung ein ähnlich hohes Schmerzrating bei allen Patienten zu produzieren. Druckschmerz ist tatsächlich ein klinisch bedeutsamer Reiz für RA-Patienten, der sich im Alltag jedoch recht einfach vermeiden lässt. Der bei uns eingesetzte Bewegungsschmerz dürfte beim Versuch, die Mobilität des Einzelnen weitestgehend zu erhalten, noch größere Relevanz besitzen. Die Herstellung einer Apparatur, die es möglich macht, mit in ihrer Belastungsanforderung individualisierten Bewegungsreizen ähnliche Schmerzintensitäten bei verschiedenen Versuchspersonen herbeizuführen und die außerdem MRT-Tauglichkeit besitzt, stellt dabei eine technische Herausforderung dar. Sollte diese bewältigt werden, so wären in Zukunft größere Patientensubgruppen mit gleicher Prädiktoranzahl möglich, was letztlich auch die fMRT-Datenauswertung auf Basis eines RFX-GLMs ermöglichen würde.

Um auch die Patienten mit nur zwei absolvierten Belastungsstufen (fünf VP) in die Analysen einbeziehen zu können, wurde eine ergänzende multivariate Analyse durchgeführt, bei welcher nur auf die zwei Ratingvariablen „Schmerz bei Belastungsstufe 1“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 2“ Bezug genommen wurde (siehe CD-ROM, Ordner Hypothese 1, „Hypothese_1_zusätzliche MANOVA_nur2B.pdf“). Auch in dieser Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den nunmehr zwölf RA_A-Patienten und ihrer Kontrollgruppe KON_A. Da die fünf hinzugekommenen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung offensichtlich am stärksten betroffen waren, nahm das mittlere Schmerzrating für die Belastungsstufen 1 und 2 in der Patientengruppe zu, was eine Akzentuierung des Gruppenunterschieds zur Folge hatte (siehe Tab. 5-1, S. 82).

Hypothese 2: RA_B vs. KON_B

Obwohl sich die mittleren Schmerzintensitätsratings der Patienten mit normgerechten Entzündungswerten in der multivariaten Varianzanalyse signifikant von denen ihrer gesunden Kontrollpersonen unterscheiden und zudem ein signifikanter Interaktionseffekt der Faktoren Belastungsstufe und Gruppe gefunden werden konnte, ergaben explorative Analysen, dass der Gruppenunterschied nur für die Belastungsstufen 2 und 3 gilt. Zwar erleben RA-Patienten mit normgerechter Entzündung die geforderte Handbewegung auf geringem Belastungsniveau (B1) tendenziell schmerzhafter als Gesunde, aber ein statistisch bedeutsamer Effekt besteht auf dieser Stufe nicht.

Eine mögliche Ursache für den fehlenden Gruppenunterschied bezüglich der Schmerzintensitätsratings auf B1 könnte sein, dass die niedrigste Belastungsstufe eventuell eine so geringe Kraftanstrengung erfordert, dass eine ausreichende Gruppendifferenzierung nicht

möglich ist. Gegen dieses Argument spricht allerdings der vorhandene signifikante Unterschied zwischen den Patienten mit erhöhten Entzündungswerten und ihren Kontrollen (siehe oben). Darüber hinaus wurde auch für Hypothese 2 eine ergänzende multivariate Analyse durchgeführt, bei welcher nur auf die zwei Ratingvariablen „Schmerz bei Belastungsstufe 1“ und „Schmerz bei Belastungsstufe 2“ Bezug genommen wurde, so dass auch für die Gruppe RA_B diejenigen VP berücksichtigt werden konnten, die nur zwei Belastungsstufen absolvierten (siehe CD-ROM, Ordner Hypothese 2, „Hypothese_2_zusätzliche MANOVA_nur2B.pdf“). Die explorativen Varianzanalysen dieser ergänzenden Berechnung zeigten nun wiederum, dass sowohl auf Belastungsstufe 1 als auch auf Belastungsstufe 2 signifikante Gruppenunterschiede bestehen. Daraus kann man durchaus auf eine bei RA-Patienten niedrigere Schmerzschwelle für Bewegungsreize schließen. Jones, A. K. P. & Derbyshire (1997) berichteten ebenfalls eine reduzierte Schmerzschwelle bei RA-Patienten, die sich in ihrer Studie allerdings auf experimentelle Hitzestimuli bezog.

Dass RA_B-Patienten, welche alle Belastungsstufen absolvierten, erst bei höherer Belastung signifikant stärkere Schmerzen als Gesunde angeben, könnte durch vom Entzündungsausmaß unabhängige, modulierende Einflüsse hervorgerufen werden. So wären eventuelle Lerneffekte denkbar, die dazu führen, dass Betroffene aufgrund ihrer früheren schmerzhaften Erfahrungen bei starker (aber noch nicht bei leichter) physischer Belastung dazu neigen, aktuelle Belastungen schmerzhafter wahrzunehmen als Gesunde. Im Alltag würde diese Einschätzung – im Sinne einer Schutzmaßnahme – möglicherweise als Warnsignal vor drohendem, noch stärkeren Schmerz wirken.

Eine andere mögliche Ursache könnte im Ausmaß der aktuellen Depressivität liegen. Die häufige Komorbidität von chronischen Schmerzen bzw. RA und Depression sowie ihre möglichen wechselseitigen Zusammenhänge wurden in Kapitel 2.4.6 erläutert. Im Falle der hier untersuchten Stichprobe könnte das Vorliegen depressiver Symptome durchaus für die stärkere Schmerzeinschätzung der Patienten verglichen mit ihren gesunden Kontrollpersonen auf den Belastungsstufen 2 und 3 verantwortlich gemacht werden: tatsächlich weist die betroffene Patientensubgruppe ohne erhöhte Entzündungswerte (RA_B) einen signifikant höheren BDI-II-Score auf als die entsprechende Kontrollgruppe (siehe Tab. 4-3, S. 81 und Ordner „Deskriptive Statistik\Mittelwertvergleiche“ auf der CD-ROM). Dabei erreichen die RA_B-Patienten mit einem mittleren BDI-Wert von 10,06 ($Std = 8,405$) ein Maß, welches als *minimale Depression* einzustufen ist. Es wird allerdings angemerkt, dass es sich beim BDI nicht um ein diagnostisches Instrument handelt, sondern um ein Maß zur Beurteilung der aktuellen Depressivität innerhalb der letzten 14 Tage. Klinisch manifeste Depression galt zudem als Ausschlusskriterium in der vorliegenden Studie. Somit besteht An-

lass zur Annahme, dass die signifikant stärkere Depressivität (als Maß der aktuellen Stimmungslage) für die Wahrnehmung stärkerer Schmerzintensität der RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten (RA_B) relevant ist. Dafür spricht auch, dass die mittlere Schmerzwahrnehmung der Patientengruppe noch einmal deutlich stieg, wenn die fünf Patienten mit nur zwei Belastungsstufen in der Analyse Berücksichtigung fanden (siehe Tab. 5-1, S. 82). Gerade diese RA_B-Patienten mit nur zwei Belastungsstufen zeigten zumindest tendenziell höhere BDI-Werte als RA_B-Patienten mit drei Belastungsstufen (RA_B_2B: $MW_{BDI-II} = 14,00$, $Std_{BDI-II} = 5,196$; RA_B_3B: $MW_{BDI-II} = 8,54$, $Std_{BDI-II} = 9,061$). Aufgrund dieser Datenlage wurde mit dem Ziel, den Einfluss der aktuellen Depressivität auf das Schmerzintensitätsrating zu erfassen, post-hoc eine weitere MANOVA durchgeführt, in welcher der BDI-II-Score als Kovariate berücksichtigt wurde. Das Ergebnis zeigte allerdings, dass der BDI-II-Score *keinen* modulierenden Einfluss auf die globale Schmerzwahrnehmung in der vorliegenden Stichprobe hat (siehe Daten-CD, Ordner Hypothese 2, Datei „Hypothese_2_post-hoc-MANOVA-BDI-als-COV.pdf“). Somit ist von einem solchen Zusammenhang als Erklärung für die signifikanten Gruppenunterschiede eher Abstand zu nehmen. Darüber hinaus wurde die Variable Depressivität – eben weil sie keine Modulationseffekte in Zusammenhang mit den Schmerzintensitätsratings aufwies – in den späteren fMRT-Datenanalysen nicht als feste Kovariate ins GLM aufgenommen.

Mit Blick auf die mögliche wechselseitige Beeinflussung von Schmerz und Depression, muss auch die umgekehrte Kausalrichtung in Betracht gezogen werden, dass die vorhandenen rheumatischen Schmerzen zur höheren Ausprägung im BDI geführt haben könnten. Letzteres hätte dann jedoch auch für die Patienten mit erhöhter Entzündung gelten müssen. Die RA_A-Patienten weisen jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der Depressivität zu ihrer Kontrollgruppe auf.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die im Experiment geforderte Bewegungsaufgabe zur Provokation rheumatischer Bewegungsschmerzen geeignet ist, wobei die Schmerzintensität bei RA-Patienten in akuter Krankheitsphase (RA_A) offensichtlich durch die Entzündungsausprägung moduliert wird, während bei RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten (RA_B) vermutlich andere Faktoren zum Schmerzempfinden beizutragen scheinen. Möglicherweise zeigen die RA_B-Patienten veränderte kortikale Aktivität in schmerzrelevanten Arealen. Dieser Aspekt sowie die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Hirnaktivität und Katastrophisieren bzw. aktueller Depressivität besteht, wird in den Abschnitten 6.2 und 6.3.4 beziehungsweise 6.3.5 näher beleuchtet werden.

6.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der kortikalen Aktivität infolge Bewegungsstimulation

In den nachfolgenden Diskussionskapiteln werden die Ergebnisse der fMRT-Datenanalysen mit Bezug zu den dargestellten Fragestellungen und Hypothesen (Kap. 3) interpretiert. Es handelt sich dabei um eine Auswahl der bedeutsamsten Aktivierungen – auf inhaltlich redundante Aktivierungskuster wird aus Platzgründen verzichtet.

6.2.1 Effekt der Bewegung

Zunächst sollte nachgewiesen werden, dass die gewählte Bewegungsaufgabe unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit prinzipiell geeignet ist, kortikale Aktivität in den bewegungsrelevanten Hirnarealen provozieren zu können. Dies kann nach Überprüfung des Einflusses von Prädiktor B1 (Kontrast B1 vs. R, siehe Kap. 5.2.1) bestätigt werden.

In der Gesamtgruppe aller 20 RA-Patienten und aller 26 Kontrollpersonen zeigten sich bereits bei Berücksichtigung lediglich der niedrigsten Belastungsstufe vier hoch signifikante ($p < 0,001$) Aktivierungskuster in bewegungsrelevanten Hirngebieten.

Das größte Cluster erstreckt sich vom linken primär-motorischen Kortex (M1) bis zum linken somatosensorischen Assoziationskortex (SA), wobei der größte Anteil mit 1468 Voxeln in BA03 und damit im linken primär-somatosensorischen Kortex (S1) liegt (siehe Abb. 5-3, S. 86; zum Vergleich mit dem motorischen Homunculus siehe Abb. 6-1). Mit nur wenig geringerer Voxelanzahl liegt der zweitgrößte Anteil dieses Clusters in BA04 (M1). Die kontralaterale Lokalisation der Aktivierungen entspricht dabei den bekannten anatomischen Bedingungen.

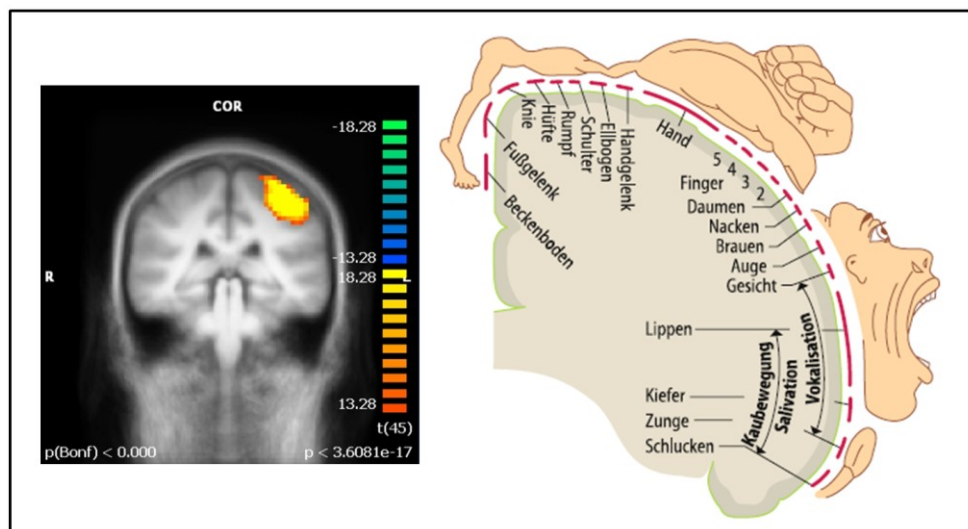


Abb. 6-1: Hirnaktivität im Bereich der Hand- und Fingerrepräsentation

links: Aktivität im primär-motorischen Kortex, Kontrast B1 vs. Ruhebedingung, Gesamtgruppe; **rechts:** motorischer Homunculus (Birbaumer & Schmidt, 2006, S. 284).

Die Aktivierung im somatotopisch organisierten **primären motorischen Kortex (M1)** liegt im Bereich der Hand- und Fingerrepräsentation (siehe Abb. 6-1, S. 114) und reflektiert dabei die Ausführung sowie Feinsteuerung der geforderten willkürlichen Bewegung der Finger (Birbaumer & Schmidt, 2006, S. 285).

Die Bewegungsaufgabe ist somit bereits auf der niedrigsten Belastungsstufe gut geeignet, motorische Hirnaktivität hervorzurufen. Gleichzeitig kommt es zu Aktivität im **primären somatosensorischen Kortex (S1)**, die auf eine Erregung der Gelenk-, Sehnen- und Muskelspindelrezeptoren im Finger- und Handbereich zurückzuführen ist und somit letztlich als Zeichen intakter physiologischer Vorgänge zu verstehen ist. Dennoch ist festzuhalten, dass der für die vorliegende Studie gewählte Stimulus keinen ausschließlich motorischen Reiz darstellen kann, sondern am ehesten als Kombination aus motorischer und somatosensorischer Stimulation interpretiert werden muss. Das zentrale Kriterium der klinischen Relevanz wird davon allerdings nicht beeinträchtigt. Für eine Standardisierung der Bewegungsaufgabe mithilfe der Schiene und Belastungsstufen spricht außerdem, dass eine Vergleichbarkeit der Bewegungen über die Versuchspersonen geschaffen wurde, was bei einer freien Bewegung ohne Belastungsmanipulation nicht möglich gewesen wäre.

Wie oben erwähnt, erstreckt sich die Aktivierung bis in den linken **somatosensorischen Assoziationskortex (SA)** mit Anteilen in BA05 und BA07. Diese Assoziationsareale erhalten multimodale Sinnesinformationen aus primären Kortexgebieten, insbesondere S1, und setzen diese zu einer „integrierten Vorstellung“ des Körpers im Raum zusammen (Speckmann, Hescheler & Köhling, 2008, S. 129). Die Region dient der kortikalen Repräsentation des Körperschemas; es werden nicht nur sensorische, sondern auch visuelle Stimuli verarbeitet und als „Information zur Steuerung der Motorik bereitgestellt“ (Schmidt, R. F., Lang & Thews, 2007, S. 306). In unserer Studie wird durch die Bewegung die Lage des Körpers, konkret der Hand, im Raum geändert. Die Aktivität im SA könnte also, neben der Verarbeitung sensorischer Informationen infolge der Bedienung der Schiene, auch eine Aktivierung des Körperschemas widerspiegeln. Auch die oben erwähnte Integrationsfunktion multimodaler Informationen ist in der vorliegenden Studie denkbar.

Die zweite Aktivierung (siehe Abb. 5-3, S. 86) zeigte sich im medialen Bereich hauptsächlich des linken **BA06**, entlang der Mantelkante, und wird somit als **supplementär-motorisches Areal (SMA)** identifiziert. Beim Affen besitzt das SMA direkte Verbindungen zu M1 (Picard & Strick, 1996), weshalb ihm eine ausschlaggebende Rolle bei der Bewegungsausübung zugeschrieben wird. Bezüglich der SMA-Funktionen bei Menschen finden sich in der Literatur weitere vielfältige Befunde. Nachev, Kennard & Husain (2008) berichten in einer Übersichtsarbeit von SMA-Aktivität vor Hand- oder Fußbewegungen

aber auch infolge von Hinweisreizen, die das Durchführen von Bewegungen anzeigen sollen sowie infolge von Hinweisen zur Bewegungshemmung. Insofern könnte die hier in der Gesamtgruppe gefundene SMA-Aktivierung eine kortikale Reaktion infolge der visuellen Bewegungsanweisung reflektieren. Nachev et al. (2008) verweisen zudem auf eine frühe PET-Studie (Roland, Larsen, Lassen & Skinhoj, 1980), in der während einer komplexen, imaginierten Bewegungssequenz der Finger ein Anstieg des *regional cerebral blood flow* (rCBF) registriert worden ist. Bei tatsächlicher Ausführung der Sequenz fand sich neben primär-motorischer Aktivierung ebenfalls SMA-Aktivität, was jedoch nicht für eine einfache, wiederholte Bewegung des Zeigefingers gegen einen Federmechanismus (siehe Abb. 6-2) galt, in deren Folge hauptsächlich im motorischen und im somatosensorischen Handareal ein Anstieg des rCBF zu verzeichnen war. Das SMA scheint also weniger an der reinen Bewegungsausführung als an der Bewegungsprogrammierung beteiligt zu sein (Picard & Strick, 1996; Roland et al., 1980).

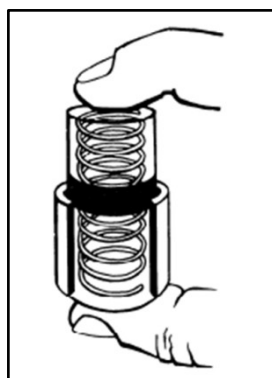


Abb. 6-2: Bewegungsaufgabe bei Roland et al. (1980)

Quelle: Roland et al. (1980, S. 124).

Die fehlende SMA-Aktivierung in Zusammenhang mit der abgebildeten, einfachen Zeigefingerbewegung erklären Roland et al. (1980) mit einem Mangel an „Programmierungsbedarf“. Programmierung wird in diesem Zusammenhang als das Dekodieren einer Anweisung in einen Algorithmus verstanden (das Ausführen des Algorithmus würde letztlich in der geforderten Bewegungsausführung sichtbar werden). Nach dieser Auffassung käme supplementär-motorische Aktivität erst bei komplexeren Bewegungen zum Tragen. Allerdings erscheinen die im vorliegenden Experiment geforderte Bewegung der Finger (siehe Kap. 4.1.1, Abb. 4-1, S. 66) und die von Roland et al. (1980, siehe Abb. 6-2) eingesetzte Zeigefingerbewegung bezüglich des Programmierungsaufwands prinzipiell vergleichbar und nach Interpretation von Roland und Kollegen nicht komplex genug, um SMA-Aktivität auszulösen. Somit müsste die in der vorliegenden Arbeit gefundene SMA-Aktivierung nicht auf das Programmieren, sondern auf andere Aspekte der Aufgabe zurückzu-

führen sein. Tierexperimentell zeigte sich beispielsweise, dass SMA-Neurone bei bestimmten Kombinationen von Hinweisreizen und motorischen Reaktionen feuerten (Tanji & Kurata, 1982; zitiert nach Nachev et al., 2008, S. 858). Dieser Zusammenhang wäre auch für die visuelle Anweisung und die Durchführung der Fingerbewegung in unserem Experiment denkbar. Dies deckt sich ebenso mit dem Befund von Aktivität in supplementär-motorischen Regionen, namentlich im prä-SMA, beim Erlernen von Assoziationen zwischen visuellen Hinweisreizen und geforderten Reaktionen (Sakai et al., 1999; zitiert nach Nachev et al., 2008, S. 860). Es sei an dieser Stelle eingefügt, dass das SMA gelegentlich in ein „prä-SMA“ (rostral zur gedachten vertikalen Linie durch die anteriore Kommissur gelegen) und ein „SMA proper“ (kaudal gelegen) unterschieden wird (Picard & Strick, 1996). Die in der vorliegenden Arbeit gefundene Aktivierung liegt nach dieser Unterscheidung im SMA proper. Möglicherweise kann der oben genannte prä-SMA-Befund auch auf das SMA proper übertragen werden. Hinweise darauf finden sich unter anderem bei Nachev et al. (2008), die dem supplementär-motorischen Bereich eine große Rolle beim Koppeln von Bedingungen (egal ob externer oder interner Art) und Aktionen zuschreiben. Eine solche Kopplung von visueller Bewegungsanweisung und Ausführung der geforderten Bewegung könnte sich in der vorliegenden Arbeit durchaus im Resultat der SMA-Aktivierung widerspiegeln. Die Stimulation führte neben kontralateraler Aktivität im SMA ebenfalls zu Aktivität im ipsilateralen SMA, wenn auch in geringerem Ausmaß. Auch andere Autoren (Kwan, Crawley, Mikulis & Davis, 2000) zeigten bilaterale SMA-Aktivität infolge einfacher motorischer Aufgaben.

Die eben diskutierte SMA-Aktivierung erstreckt sich linkslateral in ventraler Richtung bis in **BA24** des **posterioren MCC (pMCC)**. Nach Vogt (2009) wird der pMCC weniger als sein anteriorer Nachbar mit emotionalen Prozessen in Verbindung gebracht, sondern scheint vielmehr in (prä-)motorische Aufgaben involviert zu sein. So werden pMCC-Neurone beispielsweise durch passive Bewegungen angeregt, woraus auch die Bedeutung des Areals für die Lageorientierung des Körpers im Raum abgeleitet wird. Im pMCC befindet sich zudem das cingulär-motorische Areal (Cingulate Motor Area, CMA), welchem die Regulierung motorischer Funktionen zugeschrieben wird und das – zumindest im Tiermodell – in einen rostralen (CMAr) sowie einen kaudalen Anteil (CMAc) differenziert wird; diese werden wie prä-SMA und SMA proper durch eine gedachte vertikale Linie durch die anteriore Kommissur (AC) räumlich voneinander unterschieden. Das CMA erhält motorischen Input aus M1, PMC und SMA; insbesondere das CMAc soll mit der Vorbereitung und Kontrolle von Bewegungen assoziiert sein. Beide CMA-Bereiche wiederum sind jeder für sich somatotop gegliedert, wobei Armrepräsentationen rostral und Beinre-

präsentationen kaudal angeordnet sind (Morecraft & Tanji, 2009; Paus, 2001). Die eben beschriebenen anatomischen Gegebenheiten werden im Folgenden auch auf das Humanmodell übertragen. Im hier vorliegenden Fall ist die Aktivierung im rostralen Bereich des CMAc lokalisiert. In dieser kortikalen Repräsentation spiegelt sich somit vermutlich die Vorbereitung und Regulation der geforderten Handbewegung. Diese Interpretation deckt sich auch mit Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie, in der bei Japanmakaken (*Macaca fuscata*) CMAr- und CMAc-Entladungen vor und während eines mit der Hand ausgeführten Tastendrucks gezeigt wurden (Shima et al., 1991; zitiert nach Morecraft & Tanji, 2009, S. 131). Auch im Humanbereich konnten Aktivierungen im CMA nachgewiesen werden. So fanden Paus, Petrides, Evans & Meyer (1993) in einer PET-Studie beim Menschen nach Handbewegungen Hirnaktivität unmittelbar vor und hinter der gedachten vertikalen AC-Linie. Die kaudale Aktivierung konnten auch wir in der vorliegenden Studie zeigen. Dass dieser Bereich mit prämotorischen Aspekten sowie Regulation der Bewegung bei Handbewegungen assoziiert werden kann, lässt sich auch aus Läsionsstudien ableiten. So berichten Turken & Swick (1999) in einer Kasuistik von einer Patientin mit Läsionen im relevanten Areal, die bei verschiedenen Aufgaben zur Untersuchung selektiver Aufmerksamkeit nur dann schlechtere Ergebnisse erzielte als eine gesunde Vergleichsgruppe, wenn die Antwort in Form einer manuellen Reaktion gegeben werden sollte, nicht aber, wenn eine sprachliche Äußerung gefordert war.

Eine dritte und vierte Aktivierung (siehe ggf. Abb. 5-3, S. 86) fanden sich im rechten respektive linken **Cerebellum**, die sich dort augenscheinlich jeweils vom *Lobus cerebelli anterior* bis zum *Lobus cerebelli posterior* erstrecken. Ersterer wird phylogenetisch dem Spinocerebellum zugeordnet, letzterer dem Neocerebellum (Birbaumer & Schmidt, 2006). Dabei übernimmt das Spinocerebellum eine multisensorische Integrationfunktion, „um präzise und flexible Bewegungen zu ermöglichen“ (Birbaumer & Schmidt, 2006, S. 92) – funktionell dient es somit vor allem der Bewegungskoordination. Das Neocerebellum erhält vor allem Input aus prämotorischen Gebieten und dient vorrangig der Feinabstimmung prämotorisch geplanter Bewegungsentwürfe. Die hier gefundenen Aktivierungscluster stellen somit offensichtlich das physiologische Korrelat der Kleinhirnaktivität im Rahmen der Feinabstimmung und Koordination der durchgeführten Handbewegungen dar.

Eine ergänzende Analyse des Kontrastes B1 vs. R zeigte, dass sowohl die Patienten als auch die Kontrollpersonen separat betrachtet jeweils eine deutliche Aktivierung im linken M1, S1 und SMA aufweisen (die Ergebnislisten dieser post-hoc-Analysen befinden sich auf der CD-ROM im Ordner „Explorative Analysen/Effekt der Bewegung“). Somit kann angenommen werden, dass die Bewegungsstimulation einen adäquaten Reiz sowohl für

RA-Patienten als auch für Gesunde darstellt. Mögliche Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen sind somit nicht auf die Wirkung der Bewegung an sich zurückzuführen. Es kann weiterhin angenommen werden, dass die beschriebenen prämotorischen, motorischen und somatosensorischen Aktivierungen in Folge der Bewegungsaufgabe auf allen Belastungsstufen hervorgerufen werden. Dem wurde in den nachfolgend diskutierten Subgruppen- und Korrelationsanalysen Rechnung getragen, indem das Zielkriterium jeweils als Differenz der Hirnaktivität der Belastungsstufen drei und eins operationalisiert wurde. Auf diese Weise wurden Effekte, die durch die Bewegung per se hervorgerufen werden, egalisiert – der Einfluss der Belastungsintensität blieb dagegen erhalten.

6.2.2 Subgruppen-Analysen bezüglich nozizeptiver Informationsverarbeitung

In Kapitel 3.1 wurden ausführlich klinische Beobachtungen beschrieben, die letztlich den Anlass für die Annahme der Existenz möglicher RA-Subgruppen lieferten. Die Tatsache, dass ein Teil der Patienten mit diagnostizierter RA gar keine Assoziation des Krankheitsgeschehens mit den bei diesem Krankheitsbild zu erwartenden Entzündungsschüben aufweist, ließ uns andere kausale Prozesse des Schmerzerlebens, beispielsweise neuroplastische Veränderungen auf Kortexebene, vermuten. Vor dem Hintergrund des von Apkarian (2009) postulierten Arbeitsmodells chronischer Schmerzen wurden die RA-Patienten in zwei Subgruppen differenziert: RA-Patienten mit inflammatorischem Schmerz, der neuronale Aktivität vor allem im lateralen Schmerzsystem auslöst und damit als Akutschmerzähnlich definiert wird (RA_A, erhöhtes CRP) und RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten, deren Schmerzen hauptsächlich im medialen Schmerzsystem verarbeitet würden, welches als System des chronischen Schmerzes gilt (RA_B, normgerechtes CRP). Nach Ansicht Apkarians (2009) erfolge im Laufe einer Schmerzchronifizierung eine Akzentuierung des medialen Schmerzsystems, zu dem unter anderem präfrontale Gebiete zählen (Kap. 2.2.2.2). Es sei an dieser Stelle eingefügt, dass die Erkrankung der RA-Patienten mit Entzündungsschüben selbstverständlich weiterhin als chronische Erkrankung anzusehen ist. Innerhalb des Arbeitsmodells chronischer Schmerzen wird lediglich eine Differenzierung der postulierten Schmerzmechanismen vorgenommen.

In der Tat unterscheiden sich RA-Patienten mit Entzündungsschub in anderen kortikalen Gebieten von ihren parallelisierten gesunden Kontrollpersonen als RA-Patienten mit normgerechter Entzündung von den ihrigen (siehe Ergebnisteil, Abschnitte 5.2.2.1 und 5.2.2.2). Die Diskussion der einzelnen Ergebnisse erfolgt in den beiden nachfolgenden Abschnitten.

6.2.2.1 RA_A versus KON_A

Hypothese 3 postulierte stärkere Hirnaktivität infolge von Bewegungsreizen im Hand-beziehungsweise Fingerbereich für RA-Patienten in aktiver Entzündungsphase verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl von Prädiktoren (Belastungsstufen) innerhalb der RA_A-Subgruppe musste die Analyse auf den Kontrast B2-B1 begrenzt werden (siehe Kap. 4.1.3.3). Mögliche Ansätze zur Lösung dieses Problems können im Rahmen der Diskussion von Hypothese 1 nachgelesen werden. Da die Subgruppe der Patienten im Rahmen der Berechnungen aus technischen Gründen nochmals geteilt werden musste (fünf VP mit zwei und sieben VP mit drei Belastungsstufen), wurden die Analysen auf Basis von FFX-GLMs berechnet (detaillierte Erläuterungen dazu sind in Kap. 4.1.3.3 nachzulesen). Aus diesem Grund wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass eine Generalisierung der Ergebnisse auf die Population der RA-Patienten mit erhöhter Entzündungsaktivität in dieser Studie nicht statthaft ist.

Bei der Kontrastanalyse B2-B1 fand sich für die Gruppe der RA_A-Patienten stärkere Aktivität in fünf Clustern. So zeigten die RA-Patienten mit erhöhten Entzündungswerten im linken **S1 (BA02)** bereits auf Belastungsstufe 1 höhere Aktivität als die gesunden Vergleichspersonen (siehe Abb. 5-8, S. 90 und Abb. 5-9, S. 91). Diese zerebrale Aktivierung der Patienten nahm auf Belastungsstufe 2 zu, während sich die der Gesunden verringerte. Generell wird S1 eine Bedeutung für frühe diskriminative Verarbeitungsprozesse im Rahmen sensorischer Wahrnehmung zugeschrieben. Dafür spricht, dass sowohl Patienten als auch Gesunde in unserer Studie Aktivität in S1 zeigen. Der Gruppenunterschied findet sich innerhalb von S1 ausschließlich in BA02, welches nach Pritzel, Brand & Markowitsch (2009) vor allem Input aus Gelenkafferenzen erhält. Im Anstieg der S1-Aktivität bei den RA-Patienten spiegelt sich somit vermutlich die stärkere Schmerzintensität wider, welche im Rahmen der höheren Belastungsstufe in den Fingergrundgelenken wahrgenommen wird. Bei den gesunden Kontrollpersonen scheint dagegen eher die allgemeine sensorisch-diskriminative Wahrnehmungskomponente relevant zu sein. Dass die S1-Aktivität bei den gesunden Kontrollpersonen bei stärkerer Belastung nachlässt, könnte möglicherweise auf Gewöhnungseffekte zurückzuführen sein. Möglicherweise resultiert ein stärkerer Aufmerksamkeitsfokus auf die Motorik in reduzierter S1-Aktivität bei den Kontrollpersonen. Bei den Patienten käme dieser Mechanismus vermutlich deshalb nicht zum Tragen, weil die größere Schmerzintensität in Verbindung mit der höheren Belastungsstufe gerade verstärkte Aktivität in S1 auslöst.

Im Bereich der rechtslateralen **posterioren Insel** sowie des rechten **S2** befanden sich zwei signifikant aktivierte Cluster (siehe Abb. 5-4, S. 88), die auf weniger konservativem Signifikanzniveau ein einzelnes Cluster ergeben würden. Im eher in S2 zu lokalisierenden Cluster zeigte sich ein gegenläufiger Interaktionseffekt. Das heißt, die RA_A-Patienten wiesen zunächst geringere Hirnaktivität als die Gesunden auf, hatten aber auf Belastungsstufe 2 eine stärkere Aktivierung als auf Belastungsstufe 1, während die Aktivität bei den Gesunden abnahm und auf Belastungsstufe 2 geringer war als die der Patienten. Im eher der posterioren Insel zuzuordnenden Cluster starten beide Gruppen mit einem nahezu ausgewogenen Aktivierungsniveau. Doch auch hier verzeichnen die RA_A-Patienten eine Aktivitätszunahme und die Kontrollpersonen eine Aktivitätsabnahme über die Belastungsstufen (siehe Abb. 5-5, S. 89). Wie im Theorieteil beschrieben, finden sich in bildgebenden Studien häufig kontra- oder bilaterale, selten – wie in unserer Studie – ipsilaterale Aktivierungen im Bereich von S2 und Insel. S2 wird vor allem eine Verteilung nozizeptiver Informationen zugeschrieben, während die posteriore Insel hauptsächlich eine „vermittelnde“, integrative Rolle erfüllt und nach Casey & Tran (2006) sowohl „mit dem Erkennen der Intensität, der affektiven Qualität und der biologischen Bedeutsamkeit von schmerzhaften Reizen assoziiert“ ist (siehe S. 19 in dieser Arbeit). Daraus lässt sich ableiten, dass die Aktivitätszunahme bei den RA_A-Patienten von Belastungsstufe 1 zu Belastungsstufe 2 innerhalb von S2 und posteriorer Insel auf einen mit Zunahme von Anstrengung und Schmerz ansteigenden Verteilungs- und Integrationsbedarf der neuronalen Information zurückzuführen ist. In der Literatur, beispielsweise bei Peyron et al. (2000), existieren Hinweise, dass sich die im weitreichenden Gebiet von S2 und posteriorer Insel berichteten Cluster oftmals nicht leicht voneinander differenzieren lassen. Vor diesem Hintergrund und wegen der räumlichen Nähe der beiden am signifikantesten aktivierten Voxel (posteriore Insel mit $x = 45 / y = -24 / z = 24$ und S2 mit $x = 49 / y = -10 / z = 14$) kann der von Peyron und Kollegen (2002) vorgeschlagene Begriff *operculoinsularer Kortex* (OIC) auch in der vorliegenden Studie zur Bezeichnung der Lokalisation der vorgefundenen Aktivität angewendet werden.

Die Kontrollpersonen zeigen ähnlich wie in S1 nachlassende Aktivität im Bereich des OIC. Möglicherweise ist das auch in diesem Areal durch Habituationseffekte oder durch einen stärkeren Fokus auf die Motorik erklärbar.

Sowohl im linken als auch im rechten **BA06** zeigten sich signifikante Aktivierungscluster (siehe Abb. 5-6, S. 89). Dabei ist die rechtslaterale Aktivierung im SMA zu lokalisieren, während sich das größere, linkslateral lokalisierte Cluster über das SMA sowie den lateralen Bereich des BA06, den PMC, erstreckt. Beide Cluster weisen eine deutliche Interaktion

der Faktoren Gruppe und Belastungsstufe auf (ggf. siehe Abb. 5-7, S. 90): ausgehend von nahezu gleich starker Aktivierung auf Belastungsstufe 1 nimmt die Aktivität in der Gruppe der RA_A-Patienten auf Belastungsstufe 2 zu, während die Hirnaktivität der Gesunden nun geringer ausfällt. PMC-Aktivität wird im Allgemeinen mit der Planung von Bewegungen in Verbindung gebracht (siehe Kap. 2.2.2.3). Dafür spricht die Beobachtung, dass beide Gruppen in der aktuellen Arbeit im relevanten Areal Aktivität zeigen. Außerdem wird der PMC auch mit der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente assoziiert: er soll zum Erkennen schmerzhafter Stimuli beitragen, was eine Voraussetzung für die Planung motorischer Reaktionen (wie bspw. Vermeidungs- oder Rückzugbewegungen) infolge von Reizen darstellt. Sowohl die größere Schmerzhaftigkeit der Bewegung auf Belastungsstufe 2 bei den RA_A-Patienten als auch das damit stärker notwendige Planen eventueller motorischer Reaktionen wäre eine mögliche Erklärung der höheren PMC-Aktivität in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass die höhere PMC-Aktivierung eher inhibitorische Reaktionen reflektiert, also das Unterdrücken von Impulsen zu Vermeidungs- oder Rückzugbewegungen, die in der Patientengruppe infolge der Schmerzwahrnehmung auftreten können. Schließlich wäre eine weitere Alternative denkbar: möglicherweise resultiert infolge der wahrgenommenen Schmerzen eine Inhibition motorischer Aktivität, auf die der PMC wiederum hemmend einwirken könnte, wodurch die geforderte Bewegung überhaupt erst realisiert werden könnte. Somit ließe sich in der PMC-Aktivierung eine Inhibition der Inhibition ablesen (T. Weiß, persönl. Mitteilung, 01.06.2011). Ähnliche Zusammenhänge wie für die PMC-Aktivierung könnten auch für die SMA-Aktivierung gelten. Zunächst deckt sich die gefundene SMA-Aktivität mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen ebenfalls bilaterale SMA-Aktivität im Zuge einfacher motorischer Aufgaben entdeckt werden konnte (Kwan et al., 2000). SMA-Aktivität wird als Korrelat der Programmierung von Bewegungen verstanden (siehe Kap. 2.2.2.3 und 6.2.1), was durch die Beobachtung, dass beide Gruppen in diesem Areal Aktivität zeigen, gestützt wird. Die stärkere SMA-Aktivität auf Belastungsstufe 2 in der Gruppe der RA_A-Patienten verglichen mit ihren Kontrollpersonen könnte darin begründet sein, dass RA_A-Patienten auf der höheren Belastungsstufe einen größeren Aufwand betreiben müssen, um trotz der vorhandenen Schmerzen (siehe Hypothese 1) die geforderte Bewegung überhaupt initiieren zu können. Wie allerdings im Abschnitt 6.2.1 beschrieben wird, ist die in unserer Studie durchgeführte Bewegungsaufgabe möglicherweise zu simpel, als dass im Zusammenhang mit einem potenziellen Programmierungsaufwand zwingend SMA-Aktivierung hervorgerufen werden müsste. Sie könnte stattdessen auch als Hirnaktivität infolge der Kopplung der visuellen Bewegungsanweisung und der geforder-

ten Handbewegung interpretiert werden (Nachev et al., 2008; siehe auch Kap. 6.2.1). Dagegen spricht wiederum, dass es keine begründete Annahme gibt, weshalb die Verbindung von visueller Aufforderung und Bewegung bei RA_A-Patienten auf Stufe 2 stärkere neuronale Aktivität hervorrufen sollte als bei den Gesunden.

Hypothese 3 konnte für die oben diskutierten Hirnareale bestätigt werden. Es zeigte sich allerdings auch eine Reihe von Aktivierungsklustern, für die unsere Annahmen nicht zutrafen. So ergaben sich beispielsweise im rechten **inferioren Gyrus temporalis (BA20)** und im rechten **medialen Gyrus temporalis (BA21)** in der Patientengruppe Deaktivierungen auf Belastungsstufe 2, während die Kontrollpersonen in diesen Arealen eine leichte Aktivierung aufwiesen. Vor allem BA20 im inferioren Temporallappen wird dem so genannten *ventralen visuellen Pfad* zugeordnet. Dieser wird innerhalb des visuellen Systems vorrangig mit Informationsverarbeitungsprozessen zur Objekterkennung assoziiert, woraus die geläufige Bezeichnung „Was-Bahn“ resultierte (Goodale & Milner, 1992). Weshalb hier eine Hemmung der neuronalen Aktivität auf der höheren verglichen mit der niedrigeren Belastungsstufe in der Patientengruppe resultierte, ist nicht ganz naheliegend. Sollten sich tatsächlich neuronale Mechanismen der Objekterkennung niederschlagen, so würde man die gleichen Effekte für Patienten und Gesunde erwarten, was jedoch nicht der Fall ist. Man könnte allerdings annehmen, dass sowohl Patienten als auch Kontrollen zunächst, auf Belastungsstufe 1, im etwa gleichen Ausmaß mit visuellen Verarbeitungsprozessen „beschäftigt“ sind. Zwar war keine visuelle Aufgabe zu bewältigen, doch die Bildschirmanweisungen könnten im weitesten Sinne als Leistung der Objekterkennung interpretiert werden. Im Zuge der größeren Belastung und des größeren Schmerzes, den RA_A-Patienten auf Belastungsstufe 2 empfinden, könnte eine Umverteilung der neuronalen Ressourcen notwendig geworden sein. Das heißt im konkreten Fall, die neuronale Aktivität im Bereich des ventralen visuellen Pfades wird reduziert – einhergehend mit verstärkter Aktivität in anderen Arealen. Dabei könnte es sich beispielsweise um supplementär- und prämotorische Areale handeln, deren auf Belastungsstufe 2 gesteigerte neuronale Aktivität mit einem höheren Planungs- und Programmierungsbedarf begründet werden könnte (siehe oben). Deaktivierungen im visuellen System wurden schon früher berichtet. Lorenz, Minoshima & Casey (2003) beobachteten, ausgehend von einer Ruhebedingung, nach schmerzhafter Stimulation sensitivierter Haut (Hitzeallodynie) eine Deaktivierung visueller Bereiche, allerdings im Gyrus lingualis und Gyrus fusiformis. Nach Raichle et al. werden solche Deaktivierungen im visuellen System als „non-specific shift from a default mode of brain activity (awake resting) to mental engagement“ (zitiert nach Lorenz et al., 2003, S. 1086) interpretiert. Mit Blick auf die Lokalisationsdifferenzen der Deaktivierungen zwi-

schen unserer und den vorgenannten Arbeiten, bleibt die Interpretation an dieser Stelle jedoch spekulativ. Letztlich können keine klaren Aussagen zur verringerten neuronalen Aktivität im rechten BA20 und BA21 bei den Patienten mit florider RA in unserer Studie getroffen werden.

Jones, A. K. P. & Derbyshire (1997) hatten bei einer Gruppe von sechs RA-Patienten mit aktiver RA im Vergleich zu sechs gesunden Kontrollpersonen deutlich verringerte Hirnaktivität in frontalen Arealen (PFC (BA10), DLPFC) sowie im anterioren Cingulum (ACC (BA24, BA32)) festgestellt. Die Autoren vermuteten adaptive Prozesse im Rahmen eines positiven Copings als Ursache der Aktivitätsverringering: alle genannten Areale seien nicht nur mit Schmerz, sondern im Wesentlichen mit Aufmerksamkeitsmodulation assoziiert; in der verringerten Aktivität könnte sich eine Reduktion bezüglich attentionaler Schmerz Aspekte widerspiegeln. In unserer Studie fand sich von den bei Jones, A. K. P. & Derbyshire (1997) genannten Arealen lediglich im rechten BA10 ein vergleichsweise kleines Cluster (243 Voxel, siehe Anhang C, Tab. C-1), in welchem die RA-Patienten geringere Aktivität aufwiesen als die Gesunden. Größere und auch statistisch bedeutsamere Cluster wurden bereits oben beschrieben und diskutiert. Anhand unserer Ergebnisse lassen sich die Ergebnisse aus der PET-Studie von Jones, A. K. P. & Derbyshire (1997) somit nicht replizieren. Zudem sei kritisch angemerkt, dass die Stichprobengröße in der zitierten Arbeit mit lediglich sechs RA-Patienten und sechs Kontrollen im Grunde nicht ausreicht, um robuste Ergebnisse zu erzielen. Darüber hinaus haben die Autoren in ihrer Studie in keiner Form Copingstrategien erfasst und kontrolliert, womit die vermuteten adaptiven Prozesse durchaus spekulativ wirken.

In der im Abschnitt 2.4.5 ausführlich beschriebenen Studie von Schweinhardt et al. (2008) zeigten sich im Gegensatz zu Jones, A. K. P. & Derbyshire (1997) keine Deaktivierungen bei RA-Patienten, sondern, infolge schmerzhafter Stimulation, Aktivierungen in typischen Schmerzregionen, wie dem kontralateralen S1, der anterioren und posterioren Insel (bilateral), auch im Bereich des ACC und des Präfrontalkortex (DLPFC, MPFC) sowie in (prä-)motorischen Arealen. Die Schweinhardt-Studie lässt allerdings einen Vergleich der Patientendaten mit denen gesunder Kontrollpersonen vermissen, so dass ähnliche Ergebnisse für die Gesunden nicht ausgeschlossen werden können. Wir dagegen fanden relativ zu gesunden Vergleichspersonen einige Aktivierungen infolge eines klinisch relevanten Schmerzreizes bei RA-Patienten mit aktiver Erkrankung (unter anderem in S1, OIC, BA06).

6.2.2.2 RA_B versus KON_B

Hypothese 4 diente dem Vergleich der Hirnaktivierungen von RA-Patienten mit normgerechtem Entzündungsmaß und parallelisierten gesunden Kontrollpersonen. Es wurden stärkere BOLD-Signale auf Seite der Patientengruppe erwartet. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Hypothese 3 können die Ergebnisse dieser Analyse tatsächlich auf die Population, in diesem Fall die der RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten, übertragen werden, da die Stichprobengröße der Probanden, die jeweils alle drei Belastungsstufen absolvierten, mit 13 RA-Patienten und 15 Kontrollpersonen ausreichend groß war, um eine RFX-Analyse berechnen zu können (siehe Kap. 4.1.3.3).

Hypothese 4 konnte für zwei Hirngebiete bestätigt werden – den linken ACC sowie das linkslaterale Cerebellum (siehe Tab. 5-4, S. 92). Das ACC-Cluster ist nach Vogts (2009) Definition im Bereich des **pACC** nahe der Grenze zum aMCC lokalisiert (siehe ggf. Abb. 5-12, S. 93). Die RA_B-Patienten zeigten in diesem Cluster eine minimale Aktivierung auf B1, welche über die folgenden Belastungsstufen zunahm. Dagegen fand sich für die Kontrollgruppe eine höhere Aktivität auf B1, die sich auf B2 kaum änderte, gefolgt von einer Deaktivierung auf B3 (siehe auch Abb. 5-13, S. 93). Im cingulären Kortex laufen das limbische System, das unter anderem mit der Emotionsverarbeitung assoziiert ist, und das mediale Schmerzsystem zusammen. Die verschiedenen Regionen des Cingulums besitzen unterschiedliche Bedeutungen für die Verarbeitung von Emotionen und von Schmerz und es scheinen komplexe Relationen zu existieren. Einzelne Subregionen sollen sogar qualitativ andersartige Schmerzreaktionen vermitteln (Vogt & Sikes, 2009). Der pACC zeigt sowohl infolge kutanen Schmerzes als auch infolge von Tiefenschmerz erhöhte Aktivität (Vogt & Sikes, 2009). Darüber hinaus wird der pACC stark mit der Leidkomponente der Schmerzwahrnehmung assoziiert (*unpleasantness*). So variierten Kulkarni et al. (2005) den Aufmerksamkeitsfokus gesunder Probanden auf die Lokalisation von Laserhitzereizen oder auf deren unangenehme affektive Eigenschaften. Bei der Analyse des Kontrastes „Fokus Leid“ versus „Fokus Lokalisation“ zeigte sich unter anderem eine signifikant stärkere Aktivität im bilateralen pACC. Die in unserer Studie im pACC erfolgte Aktivitätssteigerung über die Belastungsstufen in der Patientengruppe könnte somit auf einen zunehmenden Aufmerksamkeitsfokus auf die mit der Bewegung verbundenen unangenehmen Schmerz Aspekte hindeuten. Im Gegensatz dazu scheinen die affektiven Aspekte innerhalb der Kontrollgruppe, die sogar eine verringerte Aktivität des pACC auf der höchsten Belastungsstufe zeigt, keine Rolle zu spielen. Möglicherweise werden die neuronalen Ressourcen der Kontrollpersonen im Zuge der stärkeren Belastung andernorts eingesetzt, beispielsweise in mo-

torischen Arealen. So zeigten die Kontrollpersonen stärkere Aktivierungen im rechten Cerebellum.

Im **linken Cerebellum** fand sich eine kontinuierliche Steigerung des BOLD-Signals für die Patientengruppe, während die Kontrollgruppe mit höherer Aktivität auf B1 startete, kaum Aktivitätsänderung auf B2 zeigte und schließlich auf B3 verringerte Aktivität aufwies. Wie im Abschnitt 6.2.1 beschrieben, ist das Cerebellum insbesondere für die Bewegungsabstimmung bedeutsam. Somit spiegelt sich für die RA_B-Patienten in diesem kontralateral zur Stimulationsseite lokalisierten Cluster eventuell ein mit steigender Belastung einhergehender, zunehmender Koordinationsbedarf der geforderten Handbewegungen wider.

Unerwartet zeigte sich eine Reihe von Clustern, in denen RA_B-Patienten eine Deaktivierung relativ zu den gesunden Kontrollpersonen aufwiesen (siehe Tab. 5-4, S. 92). Dazu zählen vorrangig Hirnaktivierungen im Bereich des visuellen Systems (siehe Abb. 5-10, S. 92). In beiden Hemisphären wurden große Aktivierungscluster gefunden, die überwiegend im **sekundären visuellen Kortex (V2)** lokalisiert sind und bis in den **primären visuellen Kortex (V1)** reichen, im linkslateralen Cluster erstreckt sich die Ausdehnung auch in den **visuellen Assoziationskortex (V3)**. Jeweils ein weiteres, kleineres Cluster findet sich sowohl links- als auch rechtslateral weiter inferior lokalisiert im Bereich **V2/V3**. Darüber hinaus fanden wir im rechtslateralen **medialen Gyrus temporalis (BA21)** mit Ausdehnung in den **inferioren Gyrus temporalis (BA20)** ebenfalls ein signifikantes Cluster, das Relevanz für das visuelle System besitzt (siehe Abschnitt 6.2.2.1). Bei allen eben aufgeführten Clustern zeigten die RA_B-Patienten eine Deaktivierung über die Belastungsstufen, während die gesunden Kontrollpersonen steigende oder zumindest gleichbleibende BOLD-Signale aufwiesen. Ähnlich wie in Abschnitt 6.2.2.1 für RA_A-Patienten im Vergleich zu deren Kontrollgruppe diskutiert wurde, könnte auch für die RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten angenommen werden, dass steigende Belastung in Verbindung mit steigendem Schmerz (siehe Hypothese 2) zu einer neuronalen Ressourcenumverteilung führen könnte. Möglicherweise geht also die erhöhte Aktivierung im motorisch relevanten Cerebellum oder im aufmerksamkeitsrelevanten pACC (siehe oben) mit der Reduktion von Hirnaktivität im visuellen System einher. Auch die Deaktivierung in der Patientengruppe im **rechtslateralen Cerebellum** könnte als Folge einer solchen Ressourcenumverteilung betrachtet werden.

Mit insgesamt nur acht signifikant aktivierten Clustern zeigten sich im Gegensatz zu den anderen gruppenvergleichenden Analysen recht wenige signifikante Aktivierungen beim

Vergleich der RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten und ihrer parallelisierten Kontrollgruppe. Wie im Kapitel 4.1.3.2 erläutert wurde, sind die individuellen Bewegungskorrekturparameter der einzelnen Versuchspersonen im Rahmen der statistischen Auswertung in die Designmatrizen integriert worden, um mögliche Bewegungsartefakte berücksichtigen zu können. Es entstand der Verdacht, dass möglicherweise insbesondere RA_B-Patienten Bewegungsartefakte aufgewiesen haben könnten, welche innerhalb des Experiments reizkontingent, also simultan zu den gewünschten Bewegungen, aufgetreten sein könnten. Damit könnten potenzielle Effekte in der Analyse eliminiert werden, was die geringe Zahl signifikanter Cluster erklären könnte. Zur Überprüfung dessen haben wir den Vergleich der RA_B-Patienten gegen ihre parallelisierten Kontrollpersonen in einer post-hoc-Analyse ohne Berücksichtigung der individuellen Bewegungskorrekturparameter erneut vorgenommen. In der Tat fanden wir nun 19 signifikant aktivierte Cluster (siehe Anhang C, Tab. C-2, sowie Daten-CD, Ordner Hypothese 4, post-hoc-Analyse). Das Muster der Aktivierungen unterscheidet sich dabei deutlich von dem der ursprünglichen Analyse. Werden die individuellen Bewegungskorrekturparameter nicht als feste Faktoren in die Analyse aufgenommen, so finden sich überwiegend Cluster mit positiven t-Werten, was größere Hirnaktivität für die Gruppe RA_B relativ zur Gruppe KON_B bedeutet (siehe Abb. 6-3).

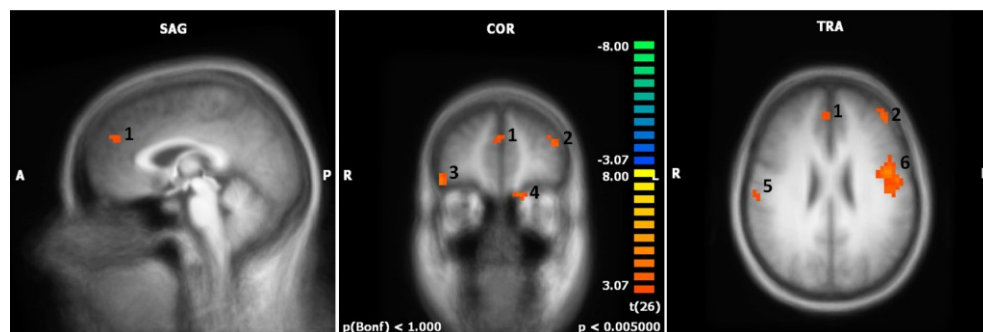


Abb. 6-3: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3 vs. B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B (post-hoc-Analyse)

1: DMPFC (Dorsomedialer Präfrontalkortex), bilateral; **2:** DLPFC (Dorsolateraler Präfrontalkortex), linkslateral; **3:** OFC (Orbitofrontalkortex), rechtslateral; **4:** OFC, linkslateral; **5:** S1 (Primärer somatosensorischer Kortex), rechtslateral; **6:** PMC/DLPFC (Prämotorischer Kortex/Dorsolateraler Präfrontalkortex), linkslateral.

Stärkere Aktivität innerhalb der Patientengruppe relativ zu den Gesunden fand sich beispielsweise im bilateralen **DMPFC**. Beide Gruppen zeigten auf B1 eine leichte Deaktivierung relativ zur Baseline-Bedingung – diese Deaktivierung ist jedoch in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt. Mit zunehmender Belastungsstärke fand sich eine kontinuierliche Deaktivierung im DMPFC innerhalb der Kontrollgruppe. Die RA_B-Patienten lassen eine leichte Deaktivierung auf B2 relativ zu B1 erkennen; auf B3 ergibt sich wiederum eine

leichte Aktivierung, sodass die Differenz zwischen B3 und B1 minimal ausfällt (siehe Anhang C, Abb. C-1). In einigen experimentellen Schmerzstudien wurden Aktivierungen im Bereich des MPFC gefunden (Casey & Tran, 2006); auch Schweinhardt et al. (2008) berichten von Aktivierungen im MPFC, allerdings in einer Gruppe von Patienten mit aktiver RA ohne Kontrollgruppe. Im hier vorliegenden Fall handelt es sich jedoch nicht um eine reale DMPFC-Aktivierung, sondern um eine höhere neuronale Aktivität bei den RA_B-Patienten *relativ* zur gesunden Vergleichsgruppe. Konkret lässt sich bei geringfügiger Hemmung auf Belastungsstufe 1 über die folgenden Belastungsstufen hinweg kaum Aktivitätsveränderung im DMPFC bei der Patientengruppe feststellen. Dagegen kann man eine deutliche, nahezu linear verlaufende Abnahme der DMPFC-Aktivität in der Gruppe der Gesunden beobachten. Ähnliche Auffälligkeiten berichtete die Arbeitsgruppe um Apkarian (Apkarian et al., 2009) für Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Vor dem Hintergrund des so genannten resting-state-Konzepts (siehe Kap. 2.3.2) interpretierten die Autoren die mangelnde Hemmung kortikaler Erregung während der Absolvierung einer Aufgabe als Folge einer andauernden Überaktivierung, die durch die klinischen Schmerzen ausgelöst werde. Dieses Erklärungsmodell kann auf unseren Befund bei Rheumapatienten mit normgerechten Entzündungswerten übertragen werden. Die im Vergleich zu Gesunden erhöhte Aktivierung in bilateralen Anteilen des DMPFC könnte somit als Resultat einer durch die rheumatischen Schmerzen ausgelösten, anhaltenden Überaktivierung angesehen werden.

Weiterhin fand sich ein großes Cluster (2889 Voxel, siehe Anhang C, Tab. C-2), in welchem die RA-Patienten stärkere BOLD-Signale präsentierten als ihre parallelisierten Kontrollpersonen. Dieses Cluster erstreckt sich zu annähernd gleich großen Anteilen über den linken **PMC (BA06)** und linken **DLPFC (BA09)**. Dabei bestand auf B1 nur ein minimaler Unterschied zwischen den Gruppen. Während die Patienten über die drei Belastungsstufen eine leichte Aktivierung zeigten, nahm die Hirnaktivität in der Kontrollgruppe dagegen ab (siehe Anhang C, Abb. C-2). Wie im Abschnitt 6.2.2.1 erläutert, wird der PMC vor allem mit der Planung motorischer Reaktionen in Verbindung gebracht. Damit könnte auch bei den RA_B-Patienten ein auf höherer Belastungsstufe stärkerer Planungsbedarf das Ansteigen der BOLD-Signale im PMC erklären. Möglicherweise spiegelt sich in der PMC-Aktivierung auch das Unterdrücken von „Vermeidungsbewegungen“ oder die Hemmung inhibitorischer Aktivität wider (siehe Kap. 6.2.2.1). Die Interpretation der Deaktivierung in der Kontrollgruppe bleibt etwas vage. Interessanterweise scheint allerdings ein Zusammenhang zwischen elektroenzephalografischen Theta-Wellen und Bewegungen zu existieren (Sust et al., 1997). Sust und Kollegen (1997) berichten von einer funktionellen Diffe-

renzierung verschiedener Theta-Komponenten. So sei bei Versuchspersonen, die ihre Aufmerksamkeit auf die äußere Umgebung richteten, ein Theta-Aktivitätsanstieg beobachtet worden, was eine Bedeutung dieser Komponente für Arousal und Aufmerksamkeit nahe lege. Sust et al. (1997) zeigten in einer eigenen EEG-Studie, dass isometrische Bewegungen mit subjektiv maximaler Anstrengung mit reduzierten Theta-Amplituden assoziiert waren. Sie interpretierten dies als Hinweis darauf, dass unter maximalem Anstrengungsaufwand ein Fokus auf interne Prozesse gelegt würde, durch den die auf externe Reize gerichtete Aufmerksamkeitskomponente des Theta-Rhythmus unterdrückt würde. Die in unserer Studie geforderte Bewegung erforderte bei den gesunden Kontrollpersonen zwar keinen Einsatz maximaler Kraft. Dennoch nahm die Gruppe KON_B die Anstrengung über die Belastungsstufen als deutlich zunehmend wahr. Einzelne Versuchspersonen schätzten die bei B3 aufgebrachte Anstrengung mit 65 auf einer NRS von null bis einhundert durchaus hoch ein. Somit wäre möglicherweise vorstellbar, dass im Zuge der erlebten hohen Anstrengung ein Fokus auf die innere Umgebung, auf internale Stimuli gelegt werden könnte. In der Folge bleiben möglicherweise weniger Freiheitsgrade für andere Hirnaktivierungen – was sich eventuell in einer Deaktivierung der motorischen Hirnaktivität niederschlagen könnte.

Ein Anstieg der neuronalen Aktivierung innerhalb des DLPFC wurde nach Peyron et al. mehrfach bei Gesunden (2000, Tab. I, S. 268) sowie einigen Krankheitsbildern, unter anderem Angina pectoris und neuropathischer Schmerz, gezeigt (2000, Tab. III, S. 380). Die Autoren betrachten BA09 im eben erwähnten Review als Areal des DMPFC. Doch nach unserer Definition gilt das laterale BA09 als Anteil des DLPFC (siehe Abschnitt 2.2.2.3). Damit lässt sich mit unserem Ergebnis erstmals auch für RA-Patienten (ohne akute Entzündung) eine leichte DLPFC-Aktivierung infolge schmerzhafter Stimulation nachweisen, vor allem, weil ein weiteres linkslaterales **DLPFC**-Cluster (in BA09 und BA46) gefunden wurde, in welchem die Steigerung des BOLD-Signals über die Belastungsstufen hinweg noch deutlich stärker ausfällt (Lokalisation: $x = -44$ / $y = 44$ / $z = 25$; Größe: 459 Voxel; eine ergänzende Darstellung der Beta-Gewichte befindet sich in Anhang C, Abb. C-3). Der DLPFC wird v. a. mit aufmerksamkeitsrelevanten Aspekten der Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 2.2.2.3). Möglicherweise repräsentiert die DLPFC-Aktivierung bei RA-Patienten einen verstärkten Aufmerksamkeitsfokus auf den mit der geforderten Bewegung assoziierten Schmerz. Dafür sprechen bspw. die von Richter, Eck, Straube, Miltner & Weiss (2010) gefundenen Ergebnisse, auch wenn in ihrer Arbeit anderes Stimulusmaterial als in unserer Studie verwendet worden war. Die Autoren fanden in einer Untersuchung der Verarbeitung von schmerzbezogenen Begriffen verglichen mit

nicht-schmerzbezogenen Wortkategorien Aktivierungen des DLPFC, insbesondere wenn der Fokus der Aufmerksamkeit auf die Wortstimuli gerichtet wurde. Peyron et al. (2000) berichteten von einer negativen Korrelation der DLPFC-Aktivität mit dem Ausmaß des durch Schmerzen hervorgerufenen unangenehmen Gefühls (Leidkomponente). Somit könnte man auch spekulieren, dass bei den RA-Patienten mit zunehmender Belastung ein adaptiver Prozess zur Bewältigung der Schmerzen einsetzt, der für Studienteilnehmer ohne aktuelle Schmerzerfahrung im Experiment eher irrelevant ist. Dies könnte auch die Deaktivierung des DLPFC in der Kontrollgruppe erklären.

Ebenfalls bemerkenswert erscheint das große Aktivierungscluster im rechten **S1** (Darstellung der mittleren Beta-Gewichte in Abb. C-4, Anhang C). Hier finden sich im Grunde für beide Gruppen identische BOLD-Signale auf B1. Die RA_B-Patienten zeigen auf B2 nahezu denselben Wert, der dann auf B3 deutlich ansteigt. Der Verlauf der Aktivierung in der Kontrollgruppe ist gegensätzlich: auf B2 erfolgt eine Deaktivierung relativ zu B1, der resultierende, weiterhin positive Wert verändert sich zu B3 nicht weiter. In der bereits mehrfach zitierten Übersichtsarbeit von Peyron und Kollegen (2000) werden überwiegend kontralaterale S1-Aktivierungen infolge von Schmerzen bei gesunden Stichproben berichtet. Dabei kamen überwiegend experimentelle Hitzereize zum Einsatz. Lediglich Peyron selbst fand in einer PET-Studie eine Aktivitätsänderung im ipsilateralen S1, wobei es sich um eine Deaktivierung handelte. Bei Patienten mit neuropathischem Schmerz fand sich dagegen kontralaterale S1-Aktivierung. Eine mögliche Begründung für die Aktivitätszunahme im rechten S1 bei den RA-Patienten mit normgerechter Entzündung könnte in einem vom Schmerzerleben eher unbeeinflussten Zusammenhang zu finden sein. Einige Autoren betrachten die Konfrontation mit emotionalen Reizen als Ursache körperlicher Reaktionen und Sensationen, deren Verarbeitung und Wahrnehmung wiederum als Voraussetzung für das bewusste Empfinden und Erleben von Emotionen gilt (Damasio, 1999 sowie Craig, 2002; zitiert nach Straube & Miltner, 2011, S. 2534). Vor diesem Hintergrund gelang es Straube & Miltner (2011) nachzuweisen, dass ein verstärkter Fokus auf die eigenen Emotionen mit erhöhter neuronaler Aktivität in denjenigen Hirnarealen assoziiert ist, welche in die Verarbeitung körperlicher Sensationen involviert sind, namentlich S1 sowie ein Gebiet im Bereich von S2 und posteriorer Insula, das als OIC bezeichnet werden kann (siehe Kap. 6.2.2.1). Daraus lässt sich tatsächlich ein bedeutender Beitrag dieser somatosensorischen Areale am Erleben von Emotionen ableiten, der darin besteht, so konstatieren Straube & Miltner (2011), dass auf die Intensität der wahrgenommenen Emotion geschlossen werden könne. Die Tatsache, dass die rechtslaterale S1-Aktivität für die vorliegende Patientenstichprobe auf der höchsten Belastungsstufe im Vergleich zu den beiden niedrigeren Stufen

deutlich ansteigt, könnte somit ein Hinweis auf einen stärkeren emotionalen Fokus in dieser Patientengruppe sein. Die Absolvierung der Bewegungsaufgabe auf der höchsten Belastungsstufe löst bei RA-Patienten mit normgerechter Entzündung nicht nur Schmerzen aus (siehe Hypothese 2), sondern wird vermutlich auch als negativ/bedrohlich empfunden. Die Konfrontation mit diesem emotionalen Bedrohungsreiz bevorstehender weiterer und womöglich noch intensiverer Schmerzen resultiert in körperlichen Sensationen, die in S1 repräsentiert werden. Der von Straube & Miltner (2011) beschriebene Zusammenhang war ausschließlich rechtshemisphärisch zu finden. Auch in unserer RA-Subgruppe von Patienten, die offensichtlich kein Entzündungskorrelat aufweisen, aber dennoch regelmäßig Arthritisschmerzen berichten, fand sich die S1-Aktivierung in der rechten Hirnhälfte. Dies stützt diejenigen Theorien, die der Emotionsverarbeitung eine rechtshemisphärische Dominanz zuschreiben (Straube & Miltner, 2011). Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten der beschriebenen RA-Subgruppe auf klinisch bedeutsame Stimulation – zumindest auf der höchsten Belastungsstufe – eventuell mit verstärkter Emotionalität reagieren.

Insgesamt fanden sich Ergebnisse, anhand derer die Annahmen des von Apkarian und Kollegen (2009) aufgestellten Arbeitsmodells chronischer Schmerzen zumindest teilweise gestützt werden könnten. RA-Patienten mit inflammatorischem Schmerz (RA_A) zeigten u. a. stärkere Hirnaktivität in Arealen des lateralen Schmerzsystems, die mit sensorisch-diskriminativen Funktionen in Verbindung gebracht werden (kontralateraler S1). Eine solche Aktivität war in der Subgruppe der RA-Patienten ohne akute Entzündung (RA_B) im Vergleich zu Gesunden nicht zu finden. Im Rahmen der Analyse, in welcher die individuellen Bewegungskorrekturparameter ins Modell aufgenommen wurden, zeigten sich lediglich im pACC sowie im linken Cerebellum hypothesenkonforme Befunde.

Dagegen zeigten RA_B-Patienten relativ zu Gesunden im Rahmen der post-hoc-Analyse eine erhöhte DMPFC-Aktivität, die durch eine aufgrund der Schmerzen anhaltende, relative Überaktivierung in diesem Areal erklärt werden könnte. Der Schmerz dieser RA-Subgruppe ließe sich nach Apkarians Konzept als chronischer Schmerz identifizieren, der vorrangig im medialen Schmerzsystem verarbeitet würde, was sich anhand der höheren DMPFC-Aktivität der betroffenen Stichprobe bestätigt zeigt. Damit fanden wir im Zuge der herkömmlichen Auswertungsmethode (das heißt ohne Aufnahme der individuellen Bewegungskorrekturparameter ins Design) Hinweise auf eine berechnete Differenzierung von inflammatorischem Schmerz im Rahmen chronischer Erkrankungen und chronischem, nicht-inflammatorischem Schmerz. Somit ist unter den beschriebenen Auswertungsmodalitäten der post-hoc-Analyse erstmals eine Einordnung der RA mit ihren unterschiedlichen

Facetten in ein aktuelles Schmerzmodell gelungen, welches inflammatorischen Schmerz und chronischen, nicht-inflammatorischen Schmerz differenziert.

Weiterhin zeigten RA-Patienten mit normgerechter Entzündung erhöhte Aktivität im rechtslateralen S1. Ein zugrunde liegender Mechanismus diesbezüglich könnte ein verstärkter Fokus auf selbstrelevante Emotionen in Zusammenhang mit der geforderten Bewegungsaufgabe sein: denkbar wäre beispielsweise, dass die Patienten in Erwartung von Schmerz oder aufgrund des wahrgenommenen Schmerzes während der Aufgabe negative Emotionen empfinden (Leidkomponente, siehe Zwiebelmodell des Schmerzes, Kap. 2.1). Alternativ muss die Frage gestellt werden, ob die Schmerzwahrnehmung der RA-Patienten ohne Entzündungskorrelat nicht durch die beschriebenen kortikalen Auffälligkeiten begründet ist, sondern durch andere Mechanismen, beispielsweise eine erhöhte Sensibilität in Bezug auf somatosensorische und motorische Stimulation. Angenommen, eine solche Sensitivierung würde in unserer Stichprobe vorliegen, dann müsste sich diese allerdings auch in erhöhter Aktivität in kontralateralen somatosensiblen Kortexarealen bei den Patienten relativ zur Kontrollgruppe niederschlagen, was aber in der betroffenen Stichprobe (RA_B) nicht der Fall war. Zur Klärung dieser offenen Frage müssten somit weitere, spezifische Untersuchungen erfolgen, wie zum Beispiel die Quantitative Sensorische Testung (QST, u. a. Rolke et al., 2006).

Gemeinsam ist beiden RA-Subgruppen, dass sie – jeweils verglichen mit ihren gesunden Kontrollpersonen – verstärkte Aktivität in prä- und supplementärmotorischen Arealen aufweisen, was unter Berücksichtigung der nachgewiesenen, stärkeren Schmerzen infolge der Bewegungen als größerer Planungsaufwand, der zum Absolvieren der Aufgabe erforderlich ist, verstanden werden kann.

Abschließend müssen wir kritisch anmerken, dass die Berücksichtigung der individuellen Bewegungskorrekturwerte prinzipiell sinnvoll zu sein scheint. Im Falle starker Kontingenz von Stimulus und Artefakt könnte jedoch möglicherweise eine Überlagerung der erwarteten Effekte und der Artefakte auftreten. Trotz der enormen klinischen Relevanz des dynamischen Bewegungsschmerzes für RA-Patienten könnte somit eine Optimierung der Stimuli für zukünftige fMRT-Studien mit RA-Patienten in Erwägung gezogen werden. So würde beispielsweise eine deutlich langsamere Bewegungsausübung oder eine isometrische Stimulation, wie das Halten der Hand in der Zielposition, zu reduzierten Bewegungsartefakten bei gleichzeitig erhaltener und voraussichtlich schmerzhafter Stimulation der Fingergrundgelenke führen.

6.2.2.3 RA_A versus RA_B

Beide Patientengruppen erleben Schmerzen während der Absolvierung der Bewegungsaufgabe (siehe Kapitel 6.1). Es kann angenommen werden, dass diese Schmerzen wesentlich zu den jeweiligen Unterschieden in den entsprechenden Kontrollgruppenanalysen (Abschnitte 6.2.2.1 und 6.2.2.2.) beitragen. Zusätzlich zum Vergleich der Patienten gegen ihre parallelisierten Kontrollpersonen haben wir einen explorativen Vergleich der beiden Patientensubgruppen vorgenommen. Potenzielle Unterschiede zwischen den Subgruppen könnten beispielsweise auf Differenzen im Entzündungsniveau oder in weiteren Einflussfaktoren auf die zentralnervöse Verarbeitung der Bewegungsreize zurückzuführen sein.

In zwei Arealen zeigte sich eine Zunahme der kortikalen Aktivität von B1 zu B3 für RA-Patienten mit erhöhter Entzündung relativ zu RA-Patienten mit normgerechter Entzündung: im linken DLPFC sowie im pregenualen ACC (bilateral). Im linken **DLPFC (BA09)** (siehe Abb. 5-16 und 5-17, S. 95/96) wiesen RA_A-Patienten bereits auf B1 eine geringe Aktivierung auf, die sich fast linear steigerte. RA_B-Patienten dagegen zeigten zunächst eine leichte Deaktivierung, welche über die weiteren Belastungsstufen zunahm, sodass man den linkslateralen DLPFC-Aktivitätsverlauf der zwei Patientengruppen als entgegengesetzt bezeichnen kann. Viele Ergebnisse aus Studien zur Funktion des PFC deuten darauf hin, dass dieser hauptsächlich der Integration von Wahrnehmungsinhalten dient, was die Grundlage für angepasstes und zielgerichtetes Verhalten darstellt (Gruber, Arendt & von Cramon, 2005). Der DLPFC soll dabei an heterogenen kognitiven Funktionen beteiligt sein, wie z. B. an der Aufrechterhaltung von Stimulusrepräsentationen im Arbeitsgedächtnis, aber auch an selektiven Aufmerksamkeitsprozessen (siehe auch Abschnitt 6.2.2.2); letztlich erfüllt der DLPFC Funktionen, die der Anpassung von Verhalten dienen (Lorenz et al., 2003). In Zusammenhang mit Schmerz wird ihm vor allem eine Modulation des nozizeptiven Informationsflusses zugeschrieben. So zeigten Lorenz et al. (2003) bei Stimulation sensitivierter Hautareale (Hitze-Allodynie infolge Capsaicin-Injektion), dass die Konnektivität von Mittelhirn und medialem Thalamus in Abhängigkeit der DLPFC-Aktivität variierte. War der linke DLPFC kaum aktiviert, so bestand eine hohe Korrelation der Mittelhirn- und Thalamus-Aktivität. Die Autoren interpretierten das als stark ausgeprägten Informationsfluss zwischen den beiden Arealen. Lag dagegen eine starke DLPFC-Aktivierung vor, bestand lediglich eine geringe Korrelation und somit kaum Informationsfluss zwischen Mittelhirn und medialem Thalamus. Darüber hinaus fand sich ein negativer Zusammenhang von linkslateraler DLPFC-Aktivität und dem Ausmaß der wahrgenommenen *unpleasantness* („Unannehmlichkeit“, Leidkomponente). Diese Zusammenhänge bestanden nicht bei schmerzhafter Stimulation normaler, nicht sensitivierter Haut. Lorenz et

al. (2003) schlussfolgerten also, dass eine vorliegende Gewebeschädigung schmerzmodulierende präfrontale Einflüsse aktiviert, welche über eine down-Regulation des nozizeptiven Informationsflusses in relevanten Hirnarealen zur Reduktion der affektiven Schmerzwahrnehmung führen könnte. Diese Mechanismen greifen möglicherweise auch im Rahmen einer RA-Erkrankung bei den von uns untersuchten Patienten. RA-Patienten, bei denen das Schmerzgeschehen mit einer akuten Gewebeschädigung einhergeht (vorliegende aktive Entzündung, RA_A), zeigten relativ zu RA-Patienten ohne aktuelle Inflammation (RA_B) tatsächlich höhere Aktivität im linken DLPFC. Da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf Schmerzintensität lag, jedoch nicht auf *unpleasantness*, kann die diesbezügliche Korrelation mit der DLPFC-Aktivität anhand unserer Stichprobe post-hoc nicht überprüft werden. Unabhängig davon könnten zukünftig Konnektivitätsanalysen durchgeführt werden, um einen möglichen modulierenden Effekt des linken DLPFC auf die zeitliche Korrelation von Aktivität im medialen Schmerzsystem zu erörtern – dies soll allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Alternativ zur Idee der Schmerzmodulation könnten auch aufmerksamkeitsbezogene Prozesse für die stärkere DLPFC-Aktivität bei RA_A-Patienten verantwortlich sein. Möglicherweise fokussieren sie aufgrund des aktuellen Krankheitschubes noch stärker auf die mit der im Experiment geforderten Bewegung verbundenen Wahrnehmungen als RA_B-Patienten. Dem steht allerdings das Resultat im entsprechenden Kontrollgruppenvergleich entgegen (siehe Abschnitt 5.2.2.1), welches keinen signifikanten Unterschied zwischen RA_A-Patienten und Gesunden im linken DLPFC aufzeigte. RA-Patienten ohne erhöhte Entzündung wiesen im Gegensatz dazu im linkslateralen DLPFC tatsächlich eine stärkere Aktivierung als die entsprechenden Kontrollpersonen auf. Dies schließt eine geringere Aktivität im betroffenen Areal verglichen mit der zweiten RA-Subgruppe natürlich nicht aus – möglicherweise spiegeln sich in diesen Ergebnissen unterschiedliche der vielen, heterogenen DLPFC-Funktionen wider.

Im bilateralen **pACC** (siehe Abb. 5-18 und 5-19, S. 96) ergab sich folgendes Aktivierungsbild. Es fand sich eine deutliche Deaktivierung gegenüber der Ruhebedingung auf B1 für Patienten mit hohen Entzündungsmaßen, jedoch im Grunde keine Aktivität für Patienten mit normgerechter Entzündungsstärke. Bei ersteren ließ das Ausmaß der Negativität auf B2 nach; auf B3 ergab sich keine weitere Veränderung der zerebralen Aktivität. RA_B-Patienten wiederum wiesen eine Deaktivierung auf (B2), welche sich auf B3 ebenfalls nicht nennenswert änderte. Zunächst zeigten also Patienten ohne erhöhte Entzündung eine relativ stärkere Aktivität im pACC (B1), doch auf den höheren Belastungsstufen unterschieden sie sich kaum noch von Patienten mit erhöhtem CRP. Auf die Bedeutung des pACC für die so genannte Leidkomponente der Schmerzwahrnehmung wurde bereits im

vorigen Abschnitt (Kap. 6.2.2.2.) hingewiesen. Die in unserer Studie auf Belastungsstufe 1 gefundene relativ stärkere Hirnaktivierung im bilateralen pACC bei RA-Patienten ohne Entzündungskorrelat (RA_B) könnte somit auf einen Aufmerksamkeitseffekt hindeuten: RA-Patienten ohne Entzündung richten möglicherweise ihre Aufmerksamkeit stärker auf das mit Schmerzreizen verbundene unangenehme Gefühl. Dieser Effekt verschwindet bei höherer Belastungsintensität. Zum einen erfolgt eine Aktivierung bei den Patienten mit erhöhter Entzündung, was bedeuten könnte, dass sie infolge der nun intensiveren Schmerzen ebenfalls stärker auf die Leidkomponente der Schmerzwahrnehmung achten. Zum anderen findet bei den Patienten ohne erhöhte Entzündung eine Deaktivierung statt – was eventuell dadurch begründet sein könnte, dass die neuronalen Ressourcen im Zuge stärkerer Belastung andernorts benötigt werden, insbesondere in motorischen Arealen (siehe unten). Weiterhin ist anzumerken, dass in der Literatur von einer funktionellen emotionsbezogenen Zweiteilung innerhalb des pACC berichtet wird: so soll der rostrale Anteil für die Verarbeitung von Freude bedeutsam sein, der kaudale Bereich dagegen für die erwähnte Unannehmlichkeit (Vogt & Sikes, 2009). Auch das eben beschriebene Areal in unserer Studie befindet sich im kaudalen pACC-Bereich (BA24), was die Interpretation als kortikale Repräsentation der Leidkomponente stützt.

Alle weiteren signifikant aktivierten Gebiete reflektieren eine stärkere Zunahme der Hirnaktivität für RA_B-Patienten relativ zu RA_A-Patienten, unter anderem im rechtslateralen **SMA** sowie im linkslateralen **M1**. Für beide Patientengruppen fand sich auf B1 eine vergleichsweise starke Hirnaktivierung, wobei RA_A-Patienten im rechten SMA eine etwas geringere und im linken M1 eine höhere Aktivität als RA_B-Patienten aufwiesen. Über die folgenden Belastungsstufen nahm die Aktivität für die Patientensubgruppe mit erhöhten Entzündungswerten (RA_A) jeweils ab, während sie sich für Patienten mit normgerechtem Entzündungsausmaß (RA_B) zunächst kaum veränderte (B2), aber auf B3 noch einmal zunahm. In diesem Ergebnis spiegelt sich zum einen der hohe motorische Aufwand, der von beiden Patientengruppen in unserer Aufgabe bewältigt werden muss. Zum anderen lässt sich erkennen, dass dieser für Patienten ohne Entzündung offensichtlich noch stärker ausfällt als für Patienten mit erhöhter Entzündung. Denkbar wäre, dass Patienten mit akuter Entzündung aufgrund der aktuellen Schmerzen, die tatsächlich tendenziell noch stärker ausgeprägt sind als bei Patienten ohne Entzündung, weniger stark in die Motorik investieren – es könnte sich dabei um einen möglicherweise unbewussten, gelernten Schutzmechanismus handeln. Unabhängig davon zeigt sich bei RA-Patienten ohne Entzündung eher, dass die Absolvierung der geforderten Bewegung auf der höchsten Belastungsstufe mit gesteigerter motorischer Aktivität einhergeht.

Abschließend wird angemerkt, dass die Ergebnisse dieser explorativen Analyse aufgrund der verschiedenen Stichprobengrößen unter Vorbehalt zu interpretieren sind, da ungleich große Zellenbesetzungen im ALM zu Multikollinearität führen können, „so dass nicht eindeutig getrennt werden kann, wie die einzelnen varianzanalytischen Effekte die abhängige Variable beeinflussen“ (Rudolf & Müller, 2003, S. 93). Dies kann im Grunde nur dann vermieden werden, wenn die Stichprobengrößen unter den einzelnen Faktorstufen (Zwischensubjektfaktor Gruppe, Innersubjektfaktor Belastungsstufe) gleich stark besetzt werden, was sich in unserer Studie aufgrund der Varianz im aktuellen Schmerz- und Kraftniveau leider nicht realisieren ließ. Zur Prüfung des erhaltenen Ergebnisses in unserer Studie könnte die Analyse mit einer auf sieben Personen reduzierten Gruppe RA_B mehrfach wiederholt werden, wobei die jeweilige Zusammensetzung dieser Gruppe randomisiert erfolgen sollte. Sofern es sich beim oben diskutierten Ergebnis um ein stabiles Resultat handelte, würden die gleichen Aktivierungen und Deaktivierungen erneut auftreten. Da es sich bei dem Vergleich von RA_A- mit RA_B-Patienten jedoch um eine evaluative, zusätzliche Analyse handelte, welche nicht zur Beantwortung der Hypothesen beiträgt, wird von diesem mit hohem Aufwand verbundenen Prozedere in der vorliegenden Arbeit Abstand genommen.

6.2.2.4 Alle-RA versus alle-KON

Mit dieser explorativen Analyse sollten eventuelle Unterschiede zwischen der gesamten, nicht nach Entzündungsausmaß differenzierten RA-Patientengruppe und der gesamten Kontrollgruppe aufgedeckt werden. Aus methodischen Gründen (dazu siehe Kap. 4.1.3.3) wurden nur diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, die alle drei Belastungsstufen durchführen konnten, sodass sich die Patientengruppe aus sieben RA-Patienten mit erhöhten und 13 RA-Patienten mit normgerechten Entzündungswerten zusammensetzt. In die Kontrollgruppe wurden 26 gesunde Personen aufgenommen. Die wichtigsten Unterschiede fanden sich im linken DLPFC und im bilateralen DMPFC, in denen die Patientengruppe jeweils eine höhere Aktivierung über die Belastungsstufen zeigte, sowie in der linken PI, in der die Kontrollgruppe eine stärkere Aktivierung von B1 zu B3 aufwies.

Die im linkslateralen **DLPFC** gefundene stärkere Hirnaktivität bei den Patienten relativ zu den gesunden Kontrollen zeigte sich auf allen drei Belastungsstufen (vgl. Abb. 5-20 und Abb. 5-21, S. 98). Die Signalstärke nahm über die Stufen jeweils geringfügig zu. Die Kontrollpersonen ließen dagegen eine stetige Deaktivierung im linken DLPFC erkennen. Diese relativ erhöhte Aktivität im DLPFC bei RA-Patienten könnte möglicherweise auf einen schmerzmodulierenden Effekt zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 6.2.2.3). Das

Cluster dehnte sich bis in den **PMC** aus – rein augenscheinlich könnte es eventuell sogar ausschließlich dem PMC zugerechnet werden. Hierbei offenbart sich eine für bildgebende Studien typische Schwierigkeit: die Identifikation der Lokalisation von Arealen auf Basis des Hirnatlas von Talairach & Tournoux (1988) erweist sich teilweise als zu unscharf. Andererseits ist eine gemeinsame Aktivierung benachbarter Areale natürlich nicht auszuschließen. Eventuell handelt es sich bei diesem DLPFC-PMC-Cluster um die gleiche Aktivierung, die bereits im Rahmen der post-hoc-Analyse von RA_B vs. KON_B (siehe ggf. Kap. 6.2.2.2) beobachtet werden konnte und sich eventuell hier wegen der größeren Anzahl der RA_B-Patienten in der Gesamtpatientengruppe niederschlägt. Mögliche Interpretationen wie verstärkter Aufmerksamkeitsfokus auf den empfundenen Schmerz (DLPFC) oder steigender motorischer Planungsbedarf über die Belastungsstufen (PMC) sind im Rahmen der dortigen Diskussion detailliert beschrieben.

Ein ähnlicher Verlauf wie im linken DLPFC konnte im **DMPFC** (bilateral, siehe auch Abb. 5-20, S. 98) verzeichnet werden – bereits auf der niedrigsten Belastungsstufe zeigen die Kontrollen eine deutliche Deaktivierung, die über die Belastungsstufen weiter zunimmt. Die RA-Patienten weisen auf B1 eine minimale Aktivitätshemmung auf, die sich erst auf B3 in eine leichte Aktivierung wandelt (vgl. Abb. 5-21, S. 98). Mit Verweis auf die Interpretation im Subgruppenvergleich (post-hoc-Analyse, Kap. 6.2.2.2) sei an dieser Stelle lediglich erwähnt, dass eventuell eine anhaltende Überaktivierung aufgrund der chronischen Schmerzen die für den DMPFC als typisches resting-state-Areal zu erwartende Deaktivierung unterdrückt.

In der Literatur werden infolge Hitzeschmerzstimulation Aktivierungen in der kontralateralen posterioren Insel sowie eine Korrelation von objektiver Reizintensität und Hirnaktivität in der posterioren Insel berichtet (Brooks, Nurmikko, Bimson, Singh & Roberts, 2002 sowie Kong et al., 2006; zitiert nach Craig, 2009, S. 59). In unserer Studie mit Bewegungsreizen fanden wir sowohl für die RA-Patienten als auch für Gesunde in der linken **PI** Aktivierungen auf allen Belastungsstufen relativ zur Kontrollbedingung (siehe Abb. 5-22, S. 98). Dabei zeigten die Patienten eine grundsätzlich geringere, über die Belastungsstufen hinweg nahezu invariante Hirnaktivierung. Für die Kontrollpersonen ließ sich anhand der Beta-Gewichte allerdings eine stetige Zunahme der BOLD-Signale in der linken PI erkennen (Abb. 5-23, S. 99). Nach Casey & Tran (2006) wird Aktivität in der posterioren Insel neben der Informationsverteilung unter anderem auch mit dem Erkennen von Reizintensität und affektiver Qualität assoziiert. Nach Peyron und Kollegen (2000) ist Insulaaktivität nicht schmerzspezifisch, sondern wurde auch nach nicht-schmerzhaften Stimulationen berichtet. Somit könnte die relativ zur Ruhebedingung gefundene Aktivierung auf allen Be-

lastungsstufen sowohl bei RA-Patienten als auch bei Gesunden, welche die Stimulation als nicht schmerzhaft erlebten (siehe Anhang B, Tab. B-5), eine entsprechende somatosensorische Integrationstätigkeit widerspiegeln. Möglicherweise reflektiert die Zunahme der Hirnaktivität in der Kontrollgruppe die Zunahme der Belastungsintensität. Weshalb sich die steigende Belastungsintensität in der Gesamtpatientengruppe nicht in der Ausprägung des Hirnsignals niederschlägt, bleibt unklar. Eventuell wirkt sich die in anderen Arealen (wie DMPFC, s. o.) gefundene (relativ) höhere Aktivierung hemmend auf die Aktivität in diesem Bereich der PI aus. An dieser Stelle sei eingefügt, dass resting-state-Studien Hinweise auf unterschiedliche Konnektivität von AI und PI lieferten. So fanden Taylor, Seminowicz & Davis (2009, zitiert nach Menon & Uddin, 2010, S. 660) Verbindungen der AI mit pACC, aMCC und pMCC, während mittlere und posteriore Inselbereiche nur mit dem pMCC verknüpft seien. Auch Deen, Pitskel & Pelphrey (2011) untersuchten kürzlich die funktionelle Konnektivität der Insel, insbesondere bezüglich des Cingulums, und konnten die eben genannten Ergebnisse weitgehend bestätigen. Die unterschiedlichen Projektionen lassen auf heterogene Funktionen von AI und PI schließen. Es soll betont werden, dass die Interpretation insulärer Aktivierungen und Deaktivierungen aufgrund der funktionellen Heterogenität des Areals teilweise unklar bleibt und Fragen offen lässt, beispielsweise, ob andere Hirngebiete tatsächlich modulierenden Einfluss auf die Aktivität der Insel ausüben. Um diese Frage für unsere Studie beantworten zu können, wären Konnektivitätsanalysen notwendig, die jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren. In Zukunft werden weitere Studien mit RA-Patienten wichtig sein, in denen gezielt Analysen der Konnektivität und/oder kausaler Interaktionen der Hirnareale zum Tragen kommen sollten.

6.3 Diskussion der Ergebnisse zur Modulation kortikaler Aktivität infolge Bewegungsstimulation bei RA-Patienten

In den folgenden Abschnitten werden jeweils zunächst die Ergebnisse der hypothesengeleiteten, maskenbasierten Korrelationsanalysen diskutiert. Sofern die explorativen Analysen weitere mit modulierenden Faktoren korrelierende Cluster ergaben, werden diese Zusammenhänge jeweils im Anschluss interpretiert. Es sei hier darauf hingewiesen, dass im Folgenden, wie allgemein im Rahmen von Korrelationen üblich, keine Aussagen über die Kausalität der Zusammenhänge getroffen werden können. Stattdessen soll in dieser Arbeit lediglich die Art der Korrelationen beschrieben und diskutiert werden.

6.3.1 Einfluss des präexperimentellen RA-Schmerzes

Hypothesengeleitete Analyse

Hypothese 5 postulierte einen modulierenden Einfluss des bereits vor der Untersuchung vorhandenen RA-Schmerzes auf die Hirnaktivität von Arealen des Schmerzverarbeitungssystems. Bevor die Ergebnisse der Analyse diskutiert werden, sollen zum besseren Verständnis zunächst die der Hypothese zugrunde liegenden Annahmen (siehe auch Kap. 3) vertieft dargestellt werden. Wir nahmen an, dass die Gebiete des Schmerzverarbeitungssystems aufgrund des aktuellen RA-Schmerzes bereits aktiviert sind. Über das tatsächliche Ausmaß einer solchen „Voraktivierung“ kann keine Aussage getroffen werden. Wir unterstellen jedoch einen positiven Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des RA-Schmerzes und der Stärke der Voraktivierung. Weiterhin nahmen wir an, dass Hirnaktivität nicht unendlich gesteigert werden kann. Konkret bedeutet das, dass der Anstieg des BOLD-Signals infolge der Bewegungsaufgabe unserer Auffassung nach vom Ausmaß der „Voraktivierung“ abhängig ist. Wir erwarteten demzufolge, dass die Aktivierung eines Hirnareals infolge der Bewegungsaufgabe umso geringer ausfällt, je stärker die bereits vor der Untersuchung vorhandene RA-Schmerzintensität eingeschätzt wurde. Grafisch könnte der beschriebene Zusammenhang in Form einer „S-Kurve“ dargestellt werden (siehe Abb. 6-4).

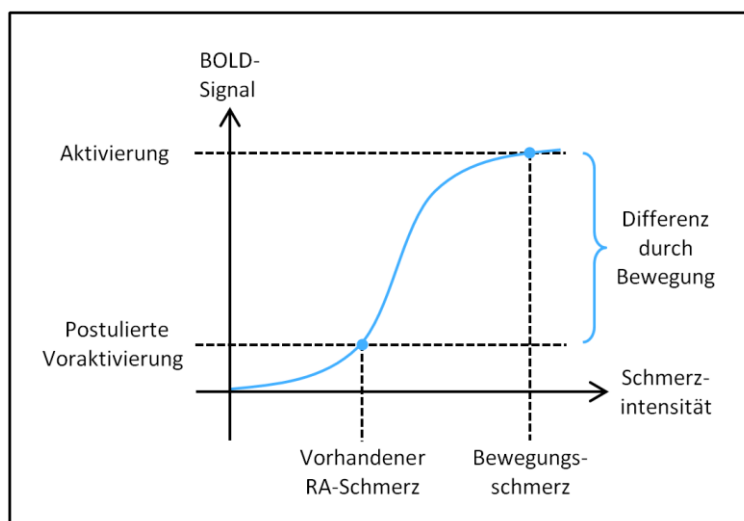


Abb. 6-4: Postulierter Zusammenhang von RA-Schmerz und Hirnaktivität

Bei der Überprüfung der Korrelation von bereits vorhandenem, aktuellem Arthritisschmerz und Hirnaktivität infolge Bewegungsstimulation zeigte sich im **sACC** der erwartete negative Zusammenhang (siehe Abb. 5-24a, S. 100). Das heißt, in diesem Areal fiel die Zunahme des BOLD-Signals über die Belastungsstufen hinweg umso geringer aus, je größer die aktuellen Arthritisschmerzen vor der Untersuchung subjektiv eingeschätzt wurden. Das multifunktionelle Cingulum wird u. a. mit der Verarbeitung von Emotionen in Verbindung

gebracht, wobei verschiedene emotionale Modalitäten Reaktionen in unterschiedlichen Subregionen des Cingulums auslösen (Vogt & Sikes, 2009). Nach Vogt & Sikes (2009) ist der sACC mit dem Speichern negativer Ereignisse assoziiert. Sowohl chronischer Schmerz als auch durch Bewegung ausgelöster akuter RA-Schmerz müssen als Ereignisse negativer Valenz bewertet werden. Somit erscheint es nachvollziehbar, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des vorhandenen Schmerzes und der Hirnaktivität im sACC infolge der Bewegungsaufgabe besteht. Wir interpretieren den gefundenen negativen Zusammenhang in unserer Studie als Stütze unserer postulierten Annahme: je größer der RA-Schmerz vor der Untersuchung subjektiv wahrgenommen wurde, desto stärker war der sACC, der am Gedächtnis für Ereignisse negativer Valenz beteiligt ist, bereits voraktiviert und desto geringer fiel die zusätzliche Aktivierung durch die Bewegungsaufgabe aus.

Auch im **OFC** fand sich eine negative Korrelation von vorheriger Schmerzintensität und bewegungsbezogener neuronaler Aktivität (siehe ebenfalls Abb. 24a, S. 100). Der OFC scheint möglicherweise eine Rolle für die Verarbeitung emotionaler Aspekte des Schmerzgeschehens zu spielen. So fanden Rolls und Kollegen (2003) in einer Studie OFC-Aktivität nach angenehm und nach schmerzhaft empfundenen Berührungen, nicht aber infolge neutraler Berührungen. Somit könnte OFC-Aktivität eventuell sowohl positive als auch negative affektbezogene Wahrnehmungen repräsentieren. Angenommen, im Vorfeld des Experiments bestünden hohe aktuelle RA-Schmerzen, dann repräsentierte die potenzielle Voraktivierung des OFC möglicherweise mit dem Schmerz verbundene negative Affektwahrnehmungen. Unter Voraussetzung der Gültigkeit des oben formulierten Zusammenhangs (S-Kurve) ist bei hoher Voraktivierung nur eine geringe zusätzliche Aktivierung des OFC infolge einer weiteren Schmerzstimulation zu erwarten, die sich in Form einer negativen Korrelation beschreiben ließe. Damit könnte Hypothese 5 auch in Bezug auf den OFC als bestätigt betrachtet werden. Die funktionelle Bedeutung des OFC wird inzwischen stärker im Bewertungsprozess als in der affektbezogenen Wahrnehmung gesehen. So wird der OFC in einem aktuellen Review der Arbeitsgruppe um Rolls als Teil eines allgemeinen Bewertungssystems betrachtet, in welchem der Belohnungs- bzw. affektive Wert eines Stimulus verarbeitet („berechnet“) wird und das somit als Grundlage wertorientierter Entscheidungen gilt (Grabenhorst & Rolls, 2011). Innerhalb dieses Rahmens wird der OFC als erste Stufe der Reizbewertung angesehen. Dies schlussfolgerten Grabenhorst & Rolls (2011) in der genannten Übersichtsarbeit u. a. aus der Beobachtung, dass OFC-Aktivität reduziert wird, wenn einem bestimmten Stimulus kein Belohnungs- bzw. affektiver Wert (im Sinne von affektbezogener Relevanz) zugeschrieben wird. Darauf aufbauend nehmen wir als mögliche Begründung der negativen Korrelation in unserer Studie an, dass bei star-

ker Voraktivierung des OFC einem durch die Bewegungsstimulation hervorgerufenen additiven Schmerzreiz keine große affektive Bedeutung zugeschrieben wird, woraus kaum Steigerung der neuronalen Aktivität infolge des Schmerzreizes resultiert.

Entgegen unserer Erwartung zeigte sich eine positive Korrelation von durch Bewegungsstimulation ausgelöster Hirnaktivität und bereits vorhandenem RA-Schmerz im Gebiet des **aMCC** (siehe Abb. 5-24b, S. 100). Das bedeutet, dass die zusätzliche Aktivierung des aMCC infolge der Bewegungsausübung in unserer Patientenstichprobe umso stärker ausfiel, je intensiver der bereits vorhandene Schmerz vor dem Experiment wahrgenommen wurde. Kulkarni et al. (2005) berichten, dass Hirnaktivität im aMCC bei Hitzeschmerzstimulation mit dem Ausmaß des wahrgenommenen unangenehmen Gefühls (unpleasantness) korreliert. Das Areal ist beim Erleben von Angst aktiviert und erhält zudem Input aus der Amygdala, die als besonders bedeutsam für Angst und Furcht gilt (Vogt & Sikes, 2009). Es gibt demnach einige Belege dafür, dass der aMCC dem medialen Schmerzverarbeitungssystem zugerechnet werden könnte, welches vor allem für die Verarbeitung affektiv-emotionaler Anteile der Schmerzwahrnehmung verantwortlich zeichnet (siehe Kap. 2.2.2.2). Im Kontext der RA könnte aMCC-Aktivität beispielsweise Angst vor bewegungsassoziiertem Schmerz, vor physischen Funktionseinschränkungen und Ähnlichem repräsentieren. Es sei angemerkt, dass die Stärke einer potenziellen Voraktivierung im Rahmen unserer Studie nicht festgestellt werden kann. Wie in Abb. 6-4 (S. 139) zu erkennen ist, wäre jedoch gerade bei einer Voraktivierung im unteren bis mittleren Ausprägungsbereich eine positive Korrelation von vorherigem RA-Schmerz mit der Hirnaktivierung infolge der Bewegungsaufgabe zu erwarten. Man könnte beispielsweise annehmen, dass der aMCC – als Teil des mit einer „multidimensionalen Integrationsfunktion“ assoziierten cingulären Kortex – eines Inputs mehrerer Modalitäten bedarf, bevor eine deutliche Aktivierung erkennbar wird (T. Weiss, persönl. Mitteilung, 11.07.2011). So wäre es denkbar, dass der aMCC durch den tonisch wahrgenommenen, bereits vorhandenen RA-Schmerz zwar aktiviert wird, was auch die gefundene positive Korrelation erklären würde. Gleichzeitig bliebe die Stärke des BOLD-Signals dabei aber relativ niedrig. Erst durch den Input weiterer Modalitäten (in unserer Studie z. B. Wahrnehmung der visuellen Anweisungen, Bewegungsausführung, Wahrnehmung des physischen Bewegungsschmerzes) könnte nun eine starke Aktivitätssteigerung erfolgen. An dieser Stelle sei zudem darauf hingewiesen, dass insbesondere für Patienten mit chronischen Schmerzen, die also einem anhaltenden, tonischen Schmerz ausgesetzt sind, eine starke Aktivierung durch einen additiven, phasischen Schmerzreiz hilfreich wäre, da dies bedeuten würde, dass trotz des wahrgenommenen

Dauerschmerzes ein neuer oder akuter Schmerz wahrgenommen und tatsächlich als Warnsignal interpretiert werden könnte.

Weiterhin ergab sich auch im rechten **PMC** eine positive Korrelation der Aktivierung über die Belastungsstufen hinweg mit dem vorherigen Arthritisschmerz (siehe Abb. 5-24b, S. 100). Hoher präexperimenteller Schmerz geht in der von uns analysierten Patientengruppe mit einer Aktivitätssteigerung von Belastungsstufe 1 zu 3 einher. Vermutlich verbirgt sich dahinter ein mit verstärktem Schmerz steigender motorischer Planungsbedarf, der offensichtlich umso größer ist, je größer die Schmerzbelastung schon vor der Bewegung war. Auch eine Hemmung inhibitorischer Aktivität könnte die mit dem Schmerzausmaß einhergehende neuronale Aktivität im PMC erklären. Je intensiver der vorherige RA-Schmerz, desto stärker wird motorische Aktivität präventiv gehemmt und desto stärker muss diese Schutzmaßnahme wiederum inhibiert werden, um die im Experiment geforderte Bewegung überhaupt umsetzen zu können.

Explorative Analyse

In der explorativen whole-brain-Analyse (ggf. siehe Tab. D-1, Anhang D bzw. Abb. 5-25, S. 101) konnten die Ergebnisse der maskenbasierten Analyse für die Areale sACC, OFC und aMCC repliziert werden. Das PMC-Cluster erfüllte die Kriterien der statistischen Signifikanz in dieser konservativeren Analyse nicht.

Dagegen brachte die whole-brain-Analyse ein weiteres Cluster mit positivem Zusammenhang von Hirnaktivität und vorhandenem Arthritisschmerz hervor. Dieses ist im **linken inferior-frontalen Gyrus** (IFG) lokalisiert und umfasst auch den rostralsten Bereich der **anterioren Insel** (AI). Die hohe positive Korrelation ($r = 0,77$, $p < 0,0001$) impliziert einen umso größeren Anstieg der Hirnaktivität von B1 zu B3, je größer die vor der Untersuchung bestehenden Schmerzen waren. In der Literatur wird der linke IFG häufig mit Sprachproduktion und -verarbeitung in Zusammenhang gebracht (u. a. Greenlee et al., 2004; Wright, Randall, Marslen-Wilson & Tyler, 2011). Es wird aber auch eine Relevanz für die inhibitorische Kontrolle diskutiert (Swick, Ashley & Turken, 2008). Zur Untersuchung inhibitorischer Kontrollprozesse setzten die Autoren eine so genannte Go/NoGo-Aufgabe ein, bei der das Unterdrücken einer automatischen aber falschen Reaktion (Tastendruck) gefordert ist. Patienten mit einer IFG-Läsion schnitten hierbei signifikant schlechter ab als Vergleichspersonen bzw. als Patienten mit Läsionen im OFC, womit die Bedeutung des IFG für inhibitorische motorische Kontrolle gestützt wird. Möglicherweise kommt es aufgrund des vorhandenen RA-Schmerzes in der vorliegenden Stichprobe zu einer Hemmung motorischer Aktivität, also, wenn man so will, zu einer intrinsischen Unter-

drückung des Bewegungsablaufs, der während der funktionellen Messung gefordert wird. Um die Bewegung ausführen zu können, muss die Hemmung inhibiert werden und zwar umso stärker, je größer der vor der Untersuchung vorhandene RA-Schmerz war. Unabhängig davon deckt sich unser Ergebnis mit Craigs (2009) Erkenntnissen von häufig beobachteter gemeinsamer IFG- und AI-Aktivität. Die Insula wird nach Craig (2003) beispielsweise mit der Integration interozeptiver Informationen, zu denen auch Schmerzreize zählen, in Verbindung gebracht. Aus Sicht des Autors gelten interozeptive Wahrnehmungen zudem als Grundlage von Bewusstsein/Bewusstheit (*awareness*). Craig (2009) zitiert Studien, in denen das Bewusstsein für Körperkontrolle im Rahmen von Handbewegungen mit bilateralen Aktivierungen im Bereich der mittleren Insel assoziiert ist. Obwohl das Cluster in unserer Studie anterior liegt, ist es durchaus denkbar, dass sich darin eine Repräsentation der durch die Bewegung ausgelösten interozeptiven Schmerzinformation widerspiegelt – insbesondere weil ein „posterior-to-mid-to-anterior pattern of integration of interoceptive information“ (Craig, 2009, S. 59) zu bestehen scheint. Dabei wird, vermittelt über den spinothalamokortikalen Pfad, in der posterioren Insel eine erste Repräsentation des inneren Zustands des Körpers erstellt. In der mittleren Insel werden die Informationen mit emotional relevanten Reizen der Umgebung integriert. In der anterioren Insel erfolgt schließlich eine umfassende Repräsentation aller Gefühle des Individuums, einschließlich Schmerz (Craig, 2009). Eine alternative Erklärung für die positive Korrelation der AI-Aktivität mit dem vorhandenen RA-Schmerz könnte im Salienz-Netzwerk zu finden sein, welches unter anderem im Rahmen von resting-state-Analysen beschrieben worden ist. Gemeinsam mit ACC-Aktivität soll AI-Aktivität die Bedeutsamkeit von Reizen repräsentieren (Menon & Uddin, 2010). Es kann angenommen werden, dass schmerzhafte Bewegungen der MCP-Gelenke einen hoch salienten Stimulus für RA-Patienten darstellen. Im Falle, dass schon vor der von uns geforderten Beanspruchung eine hohe subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität vorläge, könnte der nachfolgend durchgeführten schmerzhaften Belastung eine große Bedeutsamkeit beigemessen werden, die sich in einer zusätzlichen Steigerung der Hirnaktivität salienzverarbeitender Areale niederschlagen könnte. Auch Mouraux und Kollegen (2011) liefern Hinweise darauf, dass die AI interozeptive und saliente Informationen integriert. Sie berichten von positiven Korrelationen zwischen Salienzratings und der neuronalen Aktivität in Gebieten, die sie als multimodal aktivierbar identifizierten. Zu diesen Arealen zählten unter anderem anteriore Insel, posteriore Insel, S2 und ACC. Die Autoren dieser Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass nicht die Schmerzhaftigkeit der Stimulation, sondern deren Salienz für die Stärke der BOLD-Signale bedeutsam war. So führten

nozizeptive, wenig saliente Reize zu geringeren Hirnantworten als hoch saliente Reize der nicht-nozizeptiven Modalität.

Weiss et al. (2008) fanden beim Vergleich der Hirnantworten infolge selektiver C- versus A δ -Faser-Stimulationen stärkere C-Faser-assoziierte Reaktionen im Bereich des rechten IFG, der rechten AI sowie tendenziell auch in der linken AI. Dieser Befund ließe sich dahingehend interpretieren, dass C-Faser-Input Regionen des frontalen Operculums stärker aktiviert als A δ -Faser-Input. Das C-Faser-System wird aufgrund geringerer Leitungsgeschwindigkeiten (relativ zum A δ -Faser-System) mit dem Erleben des so genannten zweiten Schmerzes und dieser wiederum mit der Wahrnehmung chronischer Schmerzen in Verbindung gebracht (u. a. Weiss & Miltner, 2006). Die positive Korrelation von IFG/AI-Aktivität mit vorhandenem RA-Schmerz könnte somit als Beleg gewertet werden, dass rheumatoider Schmerz in erster Linie ein C-Faser-vermittelter Schmerz ist. Die Linksseitigkeit des Clusters unserer Studie lässt sich vermutlich durch simple Lateralitätseffekte erklären. Während Weiss et al. (2008) am Dorsum des linken Fußes stimulierten, absolvierten die Probanden unserer Studie die Bewegungsaufgabe mit der rechten Hand. Weiss und Kollegen (2008) sehen in den stärkeren IFG/AI-Reaktionen nach C-Faser-Stimulation außerdem einen Hinweis, dass das C-Faser-System neben somatosensorischen und nozizeptiven Funktionen in die Verarbeitung interozeptiver sowie salienter Wahrnehmungen eingebunden sein könnte.

Zusammenfassung

Hypothese 5 konnte für einige Areale des Schmerzverarbeitungssystems bestätigt werden (sACC, OFC). Diese Befunde können als Unterstützung unserer Annahme interpretiert werden, wonach aufgrund der Schmerzen bereits aktivierte Areale durch die geforderte Bewegungsaufgabe nur in Maßen zusätzlich aktiviert werden können. Allerdings haben wir dies nicht nur für sACC und OFC, sondern auch für die Areale des lateralen Schmerzverarbeitungssystems erwartet, für die jedoch keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte. Dies wäre vielleicht dadurch erklärbar, dass tatsächlich eine hohe Voraktivierung in somatosensorischen Gebieten bestanden haben könnte, woraus – unter Voraussetzung der Gültigkeit unseres Modells – nur noch „wenig Spielraum“ für eine Steigerung der BOLD-Signale resultieren würde. Das hieße, schon vor dem klinisch bedeutsamen Reiz erführen somatosensorische Hirngebiete eine „Aktivitätssättigung“. Wie stark eine potenzielle Voraktivierung von Arealen des Schmerzverarbeitungssystems durch RA-Schmerzen tatsächlich war und wie intensiv ein weiterer Stimulus sein müsste, um eine signifikante Aktivierung über die Belastungsstufen auslösen zu können, kann jedoch mit

unseren Daten nicht beantwortet werden und erscheint aus aktueller Sicht generell schwer zu erfassen. Eventuell müsste man dazu ein anderes Studiendesign anwenden, bei welchem Versuchspersonen über längere Zeit im Magnetresonanztomografen ein Rating ihres aktuell empfundenen Schmerzes vornehmen. Dies haben Baliki et al. (2006) durchgeführt, indem sie CBP-Patienten kontinuierlich ihre subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität einschätzen ließen, ohne zusätzliche Stimuli einzusetzen. Die Autoren nutzten diese Methode zur Identifizierung von Phasen spontanen Rückenschmerzes. Für unsere Zwecke müsste diese Prozedur mindestens so lange durchgeführt werden, bis die Versuchspersonen zumindest einmal völlig schmerzfrei wären. Mit Bezug auf die Charakteristika von RA-Schmerz scheint dies unseres Erachtens aus ethischen und ökonomischen Gründen nicht realisierbar zu sein. Gegen die Sättigungshypothese spricht, dass Patienten wie auch Kontrollpersonen, separat betrachtet, deutliche Aktivierungen im linken S1 auf Belastungsstufe 1 aufwiesen (siehe Kap. 6.2.1, post-hoc-Analyse im Ordner „Explorative Analysen/Effekt der Bewegung“ auf der Daten-CD) und dass beim Vergleich aller RA-Patienten vs. alle Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den somatosensorischen Kortizes bestanden. Möglicherweise reagieren insbesondere die primären somatosensorischen Kortizes, so wie es aus dem visuellen System mit dem Prinzip der lateralen Hemmung bekannt ist (Pinel & Pauli, 2007), nicht auf tonische Stimulation. Dann wäre in S1 auch keine Voraktivierung infolge des bereits vorhandenen RA-Schmerzes zu erwarten.

Einige kortikale Areale (aMCC, IFG/AI) zeigten unerwartet eine positive Korrelation der Hirnaktivität mit dem präexperimentell vorhandenen RA-Schmerz, der vermutlich modulierenden Einfluss auf die aMCC-vermittelte Angst (beispielsweise vor Bewegungen der schmerzhaften Gelenke) ausübt. Darüber hinaus war auch im Bereich IFG/AI (links) eine positive Korrelation zu beobachten, die möglicherweise, in Abhängigkeit von der RA-Schmerzintensität, das Ausmaß des Integrationsaufwands der interozeptiven nozizeptiven Informationen oder der dem Stimulus beigemessenen Salienzausprägung beschreibt.

6.3.2 Einfluss des Verlaufs der Schmerzintensität

Hypothesengeleitete Analyse

Wie in Kapitel 5.3.2 dargestellt (siehe Tab. 5-8, S. 101), ergibt sich im Bereich des **aMCC** im Rahmen der maskenbasierten Korrelationsanalyse ein positiver Zusammenhang von Hirnaktivität nach Schmerzstimulation und dem Schmerzverlauf über die Belastungsstufen. Das bedeutet, die Differenzen der Schmerzratings und die der BOLD-Signale von B1 zu B3 nehmen miteinander einhergehend zu oder ab. Eventuell verbirgt sich dahinter eine

durch die schmerzsteigernden Bewegungen getriggerte Angstrepräsentation (siehe Kap. 6.3.1). Vogt (2009) vermutet hinter angstbezogenen Aktivierungen des aMCC weniger eine Bedeutung für die Affektwahrnehmung an sich. Stattdessen könnten sich seines Erachtens darin auch motorische Anteile nozifensiven Verhaltens widerspiegeln. Demnach könnte ein Anstieg der wahrgenommenen Schmerzintensität über die Belastungsstufen zu verstärkter Aktivierung in Arealen führen, die möglicherweise in prämotorisches, nozifensives Verhalten eingebunden sein könnten. Kulkarni et al. (2005) untersuchten die Auswirkungen variierter Aufmerksamkeitslenkung auf die Hirnaktivität Gesunder während schmerzhafter Hitze- und nicht-schmerzhafter Wärmestimulation. Die Teilnehmer sollten sich entweder auf die *unpleasantness* (das mit dem Reiz verbundene unangenehme Gefühl, im Folgenden Leidkomponente genannt) oder die Lokalisation der Reize konzentrieren. Je nach Aufmerksamkeitsbedingung wurden anschließend Einschätzungen der Affektivität und Lokalisation der Stimuli erhoben. In der Bedingung „Fokus auf die Leidkomponente“ korrelierten die Affektivitätsratings positiv mit Aktivierungen unter anderem im ACC, inklusive pACC und aMCC. Daran angelehnt ließe sich die positive Korrelation von aMCC-Aktivität und Schmerzverlauf in unserer Studie dahingehend interpretieren, dass die Patienten bei steigender Schmerzintensität ihre Aufmerksamkeit zunehmend auf die Leidkomponente der Schmerzwahrnehmung lenken könnten, was sich in verstärkter aMCC-Aktivität niederschlagen könnte. Insgesamt kann Hypothese 6 somit für den aMCC bestätigt werden.

Entgegen unserer Erwartung fand sich eine negative Korrelation von **OFC**-Aktivität und der Differenz der Schmerzintensität über die Belastungsstufen (ggf. siehe Abb. 5-26, S. 102). Wir vermuten, dass die Art der Schmerzreizung für diesen negativen Zusammenhang bedeutsam sein könnte. Wie im vorigen Kapitel dargestellt, wird der OFC mit affektiven Wahrnehmungen und/oder der affektbezogenen Bewertung von Ereignissen in Zusammenhang gebracht (Grabenhorst & Rolls, 2011; Rolls et al., 2003). Der in unserer Studie eingesetzte Bewegungsschmerz stellt einen phasischen Stimulus dar. Möglicherweise wird dieser phasische Reiz – vor dem Hintergrund des chronischen, tonisch wahrgenommenen RA-Schmerzes – selbst bei starker Intensitätszunahme gar nicht affektiv erlebt bzw. ihm wird kein affektiver Wert zugeschrieben. Grabenhorst & Rolls (2011) beobachteten sogar OFC-Deaktivierungen, wenn einem Reiz kein affektiver Wert beigemessen wurde. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten die Patienten unter Berücksichtigung der Kovariate Schmerzverlauf auf allen Belastungsstufen Deaktivierungen relativ zur Kontrollbedingung, was Grabenhorsts & Rolls' (2011) Annahmen stützen könnte. Alternativ wäre vorstellbar, dass die Tendenz zur Verarbeitung und Wahrnehmung von Veränderungen interner und exter-

ner Gegebenheiten für die negative Korrelation von OFC-Aktivität und dem Verlauf der Schmerzintensität bedeutsam sein könnte (T. Weiss, persönl. Mitteilung, 12.07.2011). So könnte der tonische RA-Schmerz als affektiv hoch bedeutsam, als unangenehm eingeschätzt werden, was zunächst zu erhöhter Aktivität im OFC führen könnte. Erfolgt nun eine zusätzliche, phasische Schmerzstimulation, würde diese eine aktuelle Veränderung interozeptiver und/oder exterozeptiver Informationen anzeigen. Diese Veränderung könnte in der Folge neuronale Verarbeitungsressourcen womöglich so stark beanspruchen, dass die Ressourcen zur Wahrnehmung des phasischen RA-Schmerzes nicht mehr (vollständig) verfügbar wären. Dies würde schließlich in einer Verringerung der OFC-Aktivität, welche die hohe Affektivität des vorhergehenden, tonischen RA-Schmerzes reflektiert, münden.

Schmerzintensitätsverlauf und **pACC**-Aktivität korrelierten ebenfalls negativ (siehe Abb. 5-26, S. 102). Vogt & Sikes (2009) schreiben dem Areal eine Bedeutung für die affektive Schmerzkomponente zu. Die Autoren berichten von starker pACC-Aktivität, wenn der Aufmerksamkeitsfokus auf das wahrgenommene Leid einer Schmerzerfahrung gerichtet wird. Der negative Zusammenhang könnte demnach darin begründet sein, dass der Fokus umso weniger auf die affektiven Eigenschaften der Stimuli gelegt würde, sondern vielmehr auf Intensitätsmerkmale, je größer die Differenz der Intensitätsratings ist. Möglich wäre auch, dass im Zuge einer Intensitätssteigerung des phasischen Bewegungsstimulus mehr Aufmerksamkeit vom unangenehmen tonischen Dauer-RA-Schmerz abgezogen würde, was eine Reduktion von pACC-Aktivität zur Folge hätte (T. Weiss, persönl. Mitteilung, 12.07.2011). Über die allgemeine Relevanz des pACC für Affektivität hinaus wird z. B. bei Vogt & Sikes (2009) von einer funktionellen Differenzierung des Areals berichtet. So fanden die Autoren Assoziationen von kaudaler pACC-Aktivität (BA24) mit der bereits oben erwähnten Leiderfahrung und von rostraler pACC-Aktivität (BA32) mit der Wahrnehmung von Freude/Glück (*happiness*). Interessanterweise lag das pACC-Cluster unserer Studie, das negativ mit dem Intensitätsverlauf der empfundenen Schmerzen korrelierte, in BA32. Je schmerzhafter die Patienten die Bewegungsaufgabe über die Belastungsstufen empfanden, desto geringer war die neuronale Aktivität in einem happiness-kodierenden Areal. Man könnte dieses Ergebnis somit auch als stützenden Hinweis für die funktionelle Teilung des pACC interpretieren.

Weiterhin wiesen zwei Cluster der linkslateralen **posterioren Insel** einen negativen Zusammenhang von Hirnaktivität und dem Verlauf der Schmerzintensität über die Belastungsstufen auf. Auf die funktionelle Vielseitigkeit der Insel wurde bereits mehrfach hingewiesen. Sie wird als Areal der somatosensorischen Informationsverteilung und –integration sowie als Schnittstelle zu Gebieten des affektiven Schmerzsystems betrachtet (siehe

Kap. 2.2.2.3). Aktivierungen der PI im Speziellen repräsentieren nach Craig vor allem sensorische Anteile interozeptiver Wahrnehmungen (Craig, 2009; Craig, 2002; zitiert nach Menon & Uddin, 2010, S. 659). Warum bei steigender Intensitätswahrnehmung über die Belastungsstufen eine Reduktion der Hirnaktivität in interozeptiven Arealen vorliegen sollte, erscheint jedoch unklar. Unabhängig davon wird der Insel eine wichtige Rolle im sogenannten Salienz-Netzwerk zugeschrieben. Hierbei scheint hauptsächlich die AI relevant zu sein. Und obwohl die Art der Interaktionen von AI und PI bisher noch weitgehend unklar ist (Menon & Uddin, 2010), besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Verbindung zwischen interozeptiven Schmerzinformationen und deren Salienz. Eventuell führt die experimentelle Schmerzstimulation zu einer reduzierten Salienz Wahrnehmung des ebenfalls interozeptiven tonischen RA-Schmerzes, was sich in einer Reduktion der PI-Aktivität äußern könnte.

Explorative Analyse

Die whole-brain-Analyse bestätigte die Befunde im OFC, im pACC sowie im mehr anterior gelegenen PI-Areal. Die Korrelationen im aMCC und im mehr posterior gelegenen PI-Areal erfüllten nicht die Kriterien der statistischen Signifikanz (siehe ggf. Abb. 5-27, S. 102 und Anhang D, Tab. D-2).

Allerdings fand sich im Rahmen dieser explorativen Berechnungen eine negative Korrelation im **linken Thalamus**. Das heißt, die Aktivierung von B1 zu B3 im linken Thalamus fiel umso geringer aus, je größer die Differenz der Schmerzratings von B1 zu B3 war. Im Rahmen experimenteller bildgebender Schmerzstudien an Gesunden wurden bisher vor allem Thalamusaktivierungen beobachtet (Peyron et al., 2000, Tab. I, S. 268). Diese wurden als Repräsentation sowohl sensorischer als auch aufmerksamkeitsbezogener Prozesse interpretiert. Patientenstudien fanden dagegen auch Thalamusdeaktivierungen, insbesondere bei anhaltenden Schmerzen (neuropathischer Schmerz, siehe Peyron et al., 2000, Tab. III, S. 280). Speziell mit Blick auf die RA existieren verschiedene Befunde. Jones, A. K. P. & Derbyshire (1997) berichteten von Deaktivierungen infolge thermaler Stimulation bei RA-Patienten, konnten jedoch keinen signifikanten Befund im Thalamus ausfindig machen. Schweinhardt und Kollegen (2008) fanden wiederum Thalamusaktivierungen bei RA-Patienten nach Hitzeschmerz- und Druckschmerzstimulation. Burgmer et al. (2010) berichteten von höherer Thalamus-Aktivität bei RA-Patienten verglichen mit FMS-Patienten. Möglicherweise finden im Rahmen chronisch-entzündlicher Schmerzerkrankungen Veränderungen der thalamischen Verarbeitung nozizeptiver Informationen statt. Insgesamt liegen zum jetzigen Zeitpunkt jedoch zu heterogene Ergebnisse vor, um aussagekräftige In-

interpretationen herleiten zu können, weshalb in der hier untersuchten RA-Gruppe eine stärkere Steigerung der Schmerzratings mit geringerer Thalamusaktivität einherging als eine weniger starke Intensitätszunahme des subjektiv wahrgenommenen Schmerzes.

Zusammenfassung

Es bleibt festzuhalten, dass für den aMCC tatsächlich ein positiver Zusammenhang von neuronaler Aktivität und Schmerzintensitätsdifferenz nachgewiesen werden konnte. Sowohl eine schmerzgetriggerte Angstrepräsentation, motorischer Output nozifensiven Verhaltens oder auch Aufmerksamkeitslenkung auf die Lokalisation der Schmerzreize könnten dem zugrunde liegen. Andere Hirngebiete wiesen nicht die von uns erwartete Korrelation auf. So bestanden negative Zusammenhänge der Hirnaktivität mit der Schmerzdifferenz über die Belastungsstufen im OFC, pACC, der linken PI sowie im Thalamus. OFC und pACC spielen vermutlich beide eine Rolle für die affektive Schmerzkomponente, die möglicherweise im Rahmen der verwendeten Stimulusart nicht sehr stark ausgeprägt war. Die negativen Korrelationen in der PI und im Thalamus sind vor dem Hintergrund heterogener funktioneller Befunde schwierig einzuordnen (s.o.).

6.3.3 Einfluss des aktuellen Entzündungsmaßes

Hypothesengeleitete Analyse

Hypothese 7 postulierte einen positiven Zusammenhang von Hirnaktivität infolge der experimentellen Bewegungsstimulation und aktueller Entzündung, gemessen mittels CRP. Wir nahmen an, dass die aktuelle Entzündungsstärke das Ausmaß des während der Bewegungsaufgabe wahrgenommenen Schmerzes beeinflussen und sich deshalb in einer Aktivierung typischer Schmerzareale niederschlagen würde. Die Hypothese konnte für mehrere Hirnareale bestätigt werden, so zum Beispiel für den linken aMCC, für zwei bilaterale pACC-Cluster sowie ein Gebiet im linkslateralen Thalamus. Negative Korrelationen von Hirnaktivität und CRP bestanden im sACC und in der rechtslateralen PI (siehe beispielhaft Abb. 5-28 und 5-29, S. 103).

Vogt & Sikes (2009) berichten von Assoziationen des **aMCC** mit Tiefenschmerz, z. B. nach intramuskulärer elektrischer Stimulation. Der im Rahmen der RA aufgrund lokaler Entzündungen hervorgerufene Gelenkschmerz stellt ebenfalls eine Modalität des Tiefenschmerzes dar. Das Ausmaß der aktuellen Inflammation scheint somit die Hirnaktivität im aMCC zu modulieren. Wie bereits im vorigen Abschnitt erläutert, betrachtet Vogt (Vogt, 2005, 2009; Vogt & Sikes, 2009) das Areal des aMCC als bedeutsam für Schmerzvermeidungsverhalten, wobei möglicherweise Verbindungen zur CMA eine Rolle spielen könn-

ten. Das hier berichtete Ergebnis deutet demnach darauf hin, dass im aMCC tiefensensible Informationen repräsentiert werden könnten und gegebenenfalls zur motorischen Schmerzvermeidung notwendiges Verhalten eingeleitet werden könnte. Wie oben erwähnt, könnte der hohe positive Zusammenhang zwischen CRP und aMCC-Aktivierung ($r = 0,79$, $p < 0,0001$) möglicherweise über das Ausmaß des wahrgenommenen Gelenkschmerzes vermittelt werden. Tatsächlich zeigte sich in unserer Studie eine positive Korrelation von aMCC-Aktivität und dem schon vor der Untersuchung vorhandenen RA-Schmerz (siehe Kap. 6.3.1). Der erwartete Zusammenhang von CRP und wahrgenommenen Schmerzen bestätigte sich jedoch nicht. Keine der von uns erfassten Schmerzvariablen (RA-Schmerz vor der Bewegungsaufgabe, Intensitätsratings bezüglich der einzelnen Belastungsstufen sowie Differenz der Intensität von B1 zu B3) korrelierte mit CRP (SPSS-Output siehe Daten-CD, Ordner Hypothese 7). Damit stimmt unser Ergebnis mit den Befunden von Rojkovich & Gibson (1998) überein, die ebenfalls keine Korrelation der Entzündung mit Bewegungs- und Ruheschmerz nachweisen konnten (siehe Kap. 2.4.6). Dies widerspricht allerdings unserer Vermutung eines indirekten, über den Schmerz vermittelten Einflusses von CRP auf die Hirnaktivität. Es scheint sich entweder eher um einen direkten Zusammenhang zu handeln, was bedeuten würde, Variationen der CRP-Konzentration im Blut modulierten die Hirnaktivität im aMCC. Oder der aMCC könnte tatsächlich, wie von Vogt vermutet, eine Bedeutung für die Verarbeitung von Informationen des Tiefensensibilitätssinns und damit gekoppeltes nozifensives Verhalten besitzen. Schließlich wäre ebenfalls denkbar, dass sich CRP über die Wirkung anderer, noch unbekannter Faktoren indirekt auf die aMCC-Aktivität auswirken könnte. Anhand unserer Stichprobe fanden wir jedoch keine Hinweise auf Korrelationen von CRP mit den mittels Fragebögen erfassten psychologischen Variablen der Krankheitsverarbeitung oder der Depressivität (SPSS-Output siehe Daten-CD, Ordner Explorative Analysen). Denkbar wäre natürlich, dass andere Entzündungsparameter die neuronale Aktivität von Hirnarealen beeinflussen könnten. So erläutert Weiss (2008) eine „komplexe Wechselwirkung zwischen Zentralnervensystem, autonomem Nervensystem, hormonellem System und Immunsystem“ (S. 106). Infolge wiederholter nozizeptiver Stimulation werden Zytokine, unter anderem Interleukin 1 und 6 (IL-1, IL-6) sowie TNF- α , freigesetzt, die über verschiedene Wege Einfluss auf das ZNS nehmen können. Im weiteren Verlauf werden verschiedene Hirnareale aktiviert, beispielsweise der Hirnstamm durch IL-1 oder der ACC durch TNF- α . Brydon, Harrison, Walker, Steptoe & Critchley (2008) entdeckten verstärkte neuronale Aktivität in der Substantia nigra (SN) infolge einer experimentell induzierten Entzündung im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie. Dabei korrelierte die SN-Aktivität mit der Konzentration von IL-6. Dass IL-

6 auch die Hirnaktivität anderer Areale, wie beispielsweise aMCC, beeinflussen könnte, ist zumindest nicht auszuschließen. Nach Auffassung von Jones, S. A. et al. (1999) scheint eine sehr komplexe Beziehung zwischen CRP und IL-6 zu bestehen. IL-6 bindet sowohl an einen membranständigen, also stets vorhandenen Rezeptor (IL-6R), als auch an einen löslichen Rezeptor (sIL-6R), dessen Konzentration im Rahmen entzündlicher Prozesse, zum Beispiel bei bestimmten Krankheiten wie der RA, signifikant ansteigt. Die Produktion von sIL-6R wird dabei von bestimmten CRP-Peptiden angestoßen (Jones, S. A. et al., 1999).

Weiterhin fanden sich zwei **pACC**-Cluster mit positiver Korrelation zu CRP. Eines war in BA32 lokalisiert, das andere in BA24. Antworten im pACC zeigten sich in früheren Studien unter anderem nach kutanen Thermo- und Laserhitzereizen (Kulkarni et al., 2005; Ploner et al., 2002) sowie nach viszerale/Tiefengewebe-Stimulationen (siehe Vogt & Sikes, 2009). Die CRP-Konzentration scheint die neuronale Aktivität in Arealen, die auf viszerale Stimulation reagieren, zu beeinflussen – was offenbar auch für den aMCC bei Stimulationen des Tiefengewebes zu gelten scheint (siehe oben). Wie bereits im Rahmen der Diskussion mehrfach angedeutet, scheint pACC mit der Leidkomponente von Schmerz assoziiert zu sein. Der hier vorliegende Befund spricht allerdings eher gegen die von Vogt & Sikes (2009) diskutierte funktionelle Zweiteilung des Areals in ein Leid- (BA24) und ein happiness-kodierendes Areal (BA32), da beide Areale positiv mit dem Entzündungsmaß korrelierten. Andererseits könnte es sein, dass die Hypothese von Vogt & Sikes (2009) in Teilen gilt und BA32 zusätzlich differenziert sein könnte, eben in jenen happiness-Bereich und einen weiteren Bereich, der in unserer Studie mit CRP korrelierte.

Ein weiteres Areal, für das Hypothese 7 bestätigt werden konnte, ist der linkslaterale **Thalamus**. Hierbei könnte es sich um ein Korrelat der somatosensorischen Verarbeitungs- und Verteilungsprozesse, die in Kapitel 2.2.2.1 ausführlich beschrieben wurden, handeln. Wir vermuten, dass größere Entzündungsbelastungen, die sich in erhöhten CRP-Werten niederschlagen, einen höheren neuronalen Aufwand im somatosensorischen System verursachen könnten, der in stärkerer Thalamus-Aktivität resultieren würde. Möglicherweise könnte auch hier ein über weitere Einflussfaktoren vermittelter Effekt bestehen. Ähnlich wie oben für IL-6 beschrieben, könnte ein Zusammenhang zwischen CRP und TNF- α existieren. TNF- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, das im Rahmen der RA stark erhöht sein kann. Es wird diskutiert, dass TNF- α im Rahmen der chronischen Entzündung bei RA zu veränderter zentralnervöser Verarbeitung führen könnte. Ein Hinweis darauf findet sich in einer kürzlich von Hess und Kollegen (2011) veröffentlichten fMRT-Studie, in der eine Blockade von TNF- α zu Reduktionen der Hirnaktivität im Thalamus und im somatosensorischen Kortex führte. Dieser Effekt trat bereits deutlich vor der antiinflammatorischen

Wirkung der TNF- α -Blockade ein. Möglicherweise könnte auch in der von uns untersuchten Stichprobe eine erhöhte TNF- α -Konzentration vorgelegen haben, welche zu verstärkter Thalamusaktivität geführt haben könnte. Da wir die Ausprägung von TNF- α jedoch nicht erhoben haben, lassen sich hierüber keine post-hoc-Analysen zur Beschreibung der Korrelation durchführen. Für zukünftige Studien wäre es somit empfehlenswert, diesen Marker neben CRP ebenfalls zu erfassen.

Anders als erwartet zeigte sich im **sACC** eine negative Korrelation von CRP und Hirnaktivität nach Bewegungsstimulation. Dieses besitzt direkte Projektionen zu subkortikalen autonomen Gebieten und zeigte in früheren Arbeiten Aktivität infolge schmerzhafter Haut- und Tiefengewebestimulation, weshalb es mit der Integration autonomer Informationen assoziiert wird (Vogt & Sikes, 2009). Als Erklärung für den negativen Zusammenhang von sACC-Aktivität und CRP in unserer Studie käme eventuell die Behauptung in Frage, dass die CRP-Konzentration zwar steigenden Einfluss auf die Aktivität in Arealen der Repräsentation von Gelenk- und viszeralem Input ausübt (siehe positive Korrelationen zu aMCC- und pACC-Aktivität), aber womöglich keine Bedeutung für autonome Regulationen besitzt.

Einen ebenfalls negativen Zusammenhang zum CRP-Ausmaß fanden wir für die rechte **PI**. Wie in den Abschnitten 6.3.1 und 6.3.2 beschrieben, wird die hintere Insel nach Craig (2009) vor allem mit der Repräsentation interozeptiver Informationen assoziiert. Aus unserer Sicht wäre auch die CRP-Konzentration als eine Information über den inneren Zustand des Körpers zu werten. Unter der Voraussetzung, dass die Verarbeitung interozeptiver Informationen zu Aktivierungen der PI führt, wäre somit in unserer Studie eher eine positive Korrelation von PI-Aktivität und CRP zu erwarten. Häufig wird die Insel ganz allgemein als ein Areal der Informationsverteilung und –integration, auch bezüglich externen Inputs, betrachtet (Casey & Tran, 2006, siehe auch Abschnitt 6.2.2.1). Es erscheint an dieser Stelle nicht plausibel, weshalb ein Areal, welches für die Verteilung und Integration interner und/oder externer Informationen verantwortlich sein soll, eine negative Korrelation zur Konzentration eines Entzündungsmarkers aufweisen sollte. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings schon mehrfach auf die vermutlich hohe Heterogenität insulärer Funktionen hingewiesen. Möglicherweise könnte der vorliegende Befund somit auf eine ganz andere Rolle der Insel zurückzuführen sein. So fanden Straube & Miltner (2011), dass ein verstärkter Aufmerksamkeitsfokus auf persönliche Emotionen mit Aktivierungen in S1, S2 und posteriorer Insel einherging. Eventuell handelt es sich in unserer Studie um eine Umkehr dieser Beobachtung. Vielleicht führen hohe CRP-Werte, über „zwischengeschaltete“ Effekte, zu einer Reduktion der emotionsgerichteten Aufmerksamkeit, was in einer Deak-

tivierung der PI resultieren würde. Konkret könnte dies bedeuten, je höher der CRP-Wert, desto geringer der Fokus auf persönliche Emotionen und desto geringer die Aktivierung in der PI über die Belastungsstufen. Es wäre beispielsweise denkbar, dass RA-Patienten aufgrund ihrer Krankheitserfahrung eine gewisse Sensibilität für das Ausmaß ihrer Entzündungsaktivität entwickeln und sich bei hoher Entzündung, mehr oder weniger bewusst, eher nicht auf ihre persönlichen Emotionen fokussieren, sondern stattdessen vor allem die aktuell empfundene Schmerzintensität beobachten.

Explorative Analyse

In der explorativen Analyse fanden sich nach Ausschluss von VP50 (CRP-Ausreißerwert, siehe Kap. 5.3.3, z. B. Tab. 5-10, S. 105) das aMCC- sowie eines der pACC-Cluster (BA24) der maskenbasierten Analyse. Die anderen Cluster in BA32 (pACC), sACC, Thalamus und posteriorer Insel wiesen in der whole-brain-Analyse keine statistisch signifikante Korrelation zum Entzündungsausmaß auf.

Es ergaben sich stattdessen positive Korrelationen von Hirnaktivität und CRP in **weiteren aMCC**-Clustern, deren mögliche Interpretation dem Abschnitt zur maskenbasierten Analyse zu entnehmen ist.

Darüber hinaus fanden wir einen positiven Zusammenhang von CRP und Hirnaktivität im linken **DLPFC** (siehe Abb. 5-32, S. 105). Wir vermuteten im Vorfeld der Studie einen über die Schmerzwahrnehmung vermittelten Einfluss des CRP auf die Hirnaktivierung typischer Schmerzareale. Zwar zeigte sich die erwartete positive Korrelation im DLPFC, doch besteht, wie oben näher erläutert, kein Zusammenhang zwischen CRP und den Schmerzratings. CRP scheint somit auch bezüglich des DLPFC über andere Wirkmechanismen das Ausmaß der neuronalen Aktivität zu modulieren. Dabei kann natürlich auch hier die Möglichkeit einer Scheinkorrelation nicht ausgeschlossen werden. Das würde bedeuten, dass CRP eigentlich nur schwach mit der DLPFC-Aktivität korrelierte, aber in hohem Maße mit einer Drittvariable kovariieren könnte, die wiederum einen starken Zusammenhang zur DLPFC-Aktivität aufweisen könnte. Es sei noch einmal auf die Bedeutung des DLPFC für aufmerksamkeitsbezogene Aspekte der Schmerzverarbeitung hingewiesen (siehe Kap. 6.2.2.2), die hier als mögliche Drittvariable in Frage kommen könnten. CRP korreliert nach Auffassung Mieles (1999) gut mit subjektiven Aktivitätskriterien der RA – zumindest besser als andere Entzündungsmarker (wie z. B. BSG). In unserer Stichprobe der 20 RA-Patienten, welche jeweils alle drei Belastungsstufen bewältigen konnten, zeigte sich zumindest tendenziell ein Zusammenhang zwischen CRP und dem RADAI-Score, einem subjektiven Maß zur Einschätzung der Krankheitsaktivität ($r = 0,446$; $p = 0,056$ zwei-

seitig; nachzulesen im SPSS-Output auf der Daten-CD, Ordner Explorative Analysen, Datei „Korrelationen CRP_Psychologische Variablen.pdf“, S. 20). Unter Berücksichtigung aller 30 RA-Patienten dieser Studie, also auch jener, die nur zwei Belastungsstufen bewältigen konnten, fanden auch wir diesbezüglich einen statistisch signifikanten, positiven Zusammenhang mittlerer Stärke ($r = 0,396$; $p = 0,033$ zweiseitig; SPSS-Output siehe oben, S. 8). RA-Patienten mit höheren Entzündungswerten schätzen ihre Erkrankung demnach aktiver ein als Patienten mit weniger hohen Entzündungswerten. Es könnte durchaus angenommen werden, dass Patienten, die sich nach eigener Wahrnehmung in einer floriden RA-Phase befinden, ihre Aufmerksamkeit auf potenziell und tatsächlich schmerzhaft stimuli richten, was sich dann in stärkerer neuronaler Aktivität des DLPFC niederschlagen würde. Unter Voraussetzung der Korrelation von CRP und subjektiver Aktivitätseinschätzung würde dies die positive Korrelation zwischen CRP und DLPFC-Aktivität ($r = 0,67$; $p < 0,002$) erklären.

Das eben diskutierte Cluster reichte bis in das linkslaterale frontale Augenfeld (**FEF**, frontal eye field, BA08) hinein, in welchem ein weiteres, vollständig in BA08 lokalisiertes Cluster identifiziert werden konnte, zu dem eine hohe CRP-Korrelation bestand ($r = 0,76$; $p < 0,0002$). Die frontalen Augenfelder sind nach Wardak, Ibos, Duhamel & Olivier (2006) lange Zeit vorrangig mit der Steuerung von Augenbewegungen (insbesondere Sakkaden) in Verbindung gebracht worden. Inzwischen gibt es jedoch Hinweise, dass die FEF daneben auch mit Aufmerksamkeitsfunktionen assoziiert sein könnten. Im Tiermodell konnten Wardak et al. (2006) nachweisen, dass eine experimentelle Deaktivierung der FEF im Rahmen einer visuellen Suchaufgabe („overt visual attention“, mit Augenbewegungen) zu erhöhten Latenzen von Sakkaden im kontralateralen Augenfeld führte. Darüber hinaus wurde eine Suchaufgabe zur verborgenen visuellen Aufmerksamkeit durchgeführt („covert visual attention“; das bedeutet, es finden Aufmerksamkeitswechsel *ohne* Augenbewegungen statt). Die FEF-Deaktivierung resultierte hier in längeren Reaktionszeiten für kontralateral gelegene Zielreize als in einer Kontrollbedingung ohne FEF-Deaktivierung. Nach Beauchamp, Petit, Ellmore, Ingeholm & Haxby (2001) wird beim Menschen für visuell-räumliche Aufgaben (Suchen von Zielreizen) mit beziehungsweise ohne Augenbewegungen das gleiche neuronale Netzwerk, inklusive okulomotorischer Kontrollareale – also der FEF, aktiviert. Dabei falle das Ausmaß der Aktivierung für verborgene Aufmerksamkeitsshifts geringer aus als für offene Aufmerksamkeitsverschiebungen mit Augenbewegungen. Unter Berücksichtigung dieser Befunde könnte angenommen werden, dass die Korrelation von CRP mit FEF-Aktivität über den Einfluss von Aufmerksamkeitsprozessen erklärt werden könnte. Zwar bestand keine explizit visuelle Aufgabe, doch die Versuchspersonen un-

serer Studie sind instruiert worden, die geforderte Handbewegung ausschließlich dann auszuführen, wenn eine schriftliche Anweisung auf dem Monitor eingeblendet wurde. Somit musste die Aufmerksamkeit der Teilnehmer konsistent auf die auf dem Bildschirm ein- und ausgeblendete visuelle Anweisung gerichtet werden. Inwiefern höhere Entzündungswerte mit verstärkter visueller Aufmerksamkeit zusammenhängen könnten, ist anhand unseres Studiendesigns nicht abschließend zu klären. Möglicherweise könnten nicht nur krankheitsrelevante und schmerzbezogene Aufmerksamkeitsprozesse beeinflusst werden (siehe obige Diskussion zur Korrelation zwischen CRP und DLPFC-Aktivität), sondern es könnten entzündungsvermittelte Auswirkungen auf kognitive Prozesse im Allgemeinen, inklusive Aufmerksamkeitsaspekten, bestehen. Kürzlich wurde eine Studie zur Untersuchung des Einflusses von experimentellen Entzündungsreaktionen auf Gedächtnisleistung (erfasst mittels Wechsler Memory Scale, WMS) und selektive Aufmerksamkeit (erfasst mittels Stroop-Paradigma) veröffentlicht (Grigoleit et al., 2010). Die Autoren stellten keine Folgen der Entzündungsreaktion für die kognitiven Leistungen in einer Gruppe gesunder, männlicher Probanden fest. Es bestand jedoch eine sehr starke Korrelation zwischen der WMS-Aufmerksamkeitssubskala und der Prolaktin-Konzentration im Plasma. Das Hormon Prolaktin sei stark mit dem Dopamin-System assoziiert und so leiteten Grigoleit und Kollegen (2010) die Hypothese ab, dass ein möglicher Zusammenhang von Entzündungen und kognitiven Leistungen eventuell über das Prolaktin-/Dopamin-System vermittelt sein könnte.

Negative Korrelationen von zerebraler Aktivität und CRP-Wert waren im **linken** und im **rechten Cerebellum** festzustellen. Wie bereits im Abschnitt 6.2.1 erläutert, übernimmt das Cerebellum vorrangig motorische Funktionen, zum Beispiel die Integration sensorischer Informationen, die auch zur Feinabstimmung und Koordination von Bewegungen dienen. Der negative Zusammenhang zum Entzündungsausmaß könnte in einer Inhibition motorischer Aktivität zum Zweck einer möglichen Schonung der von der Entzündung belasteten Gelenke begründet sein.

Zusammenfassung

Erwartungsgemäß bestanden positive Korrelationen zwischen CRP und einigen Hirnarealen. Zunächst hatten wir angenommen, dass diese Zusammenhänge über das Ausmaß der wahrgenommenen Gelenkschmerzen vermittelt würden. Von dieser Argumentationslinie mussten wir allerdings Abstand nehmen, da CRP und Schmerzvariablen nicht miteinander korrelierten. Sowohl die hypothesengeleitete als auch die explorative Analyse lassen uns in Anlehnung an Vogt (Vogt, 2005; Vogt & Sikes, 2009) vermuten, dass aMCC und pACC

unter anderem der Repräsentation von Tiefenschmerzinformationen aus der Peripherie dienen könnten. Aktivität in diesen Hirnarealen würde somit den Grad der Gelenkentzündung widerspiegeln, das heißt, die Menge und Intensität sensorischer Informationen der Tiefensensibilität, einschließlich nozizeptiver Anteile, könnte die Hirnaktivität in den genannten Arealen modulieren. Auch im Thalamus könnten sich verstärkte somatosensorische Verarbeitungsprozesse infolge größerer Entzündungsbelastungen niederschlagen. Die Korrelation von CRP und Hirnaktivität in diesen Arealen würde somit über die Verarbeitung somatosensorischer, insbesondere viszeraler Informationen vermittelt werden. Alternativ könnten spezifische Entzündungsparameter, wie die Zytokine IL-6 oder TNF- α , zur Variation neuronaler Aktivität beitragen. Darüber hinaus wird im Rahmen der RA eine Beteiligung des Immunsystems und des endokrinen Systems für anhaltenden Schmerz diskutiert, der auch „noch lange nach Heilung der ursprünglichen Gewebeschädigung fortbesteht“ (Logiudice, 2008, S. 103). Das Immunsystem wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) durch Ausschüttung entzündungshemmend und immunsuppressiv wirkender Glukokortikoide gesteuert. Bei der RA soll es eventuell zu einer eingeschränkten HHNA-Reaktion kommen (Sternberg, 2000; zitiert nach Logiudice, 2008, S. 101). In der Folge mangle es an der Unterdrückung immunologischer und entzündlicher Reaktionen, so dass entzündliche Prozesse entstehen und fortbestehen könnten (Logiudice, 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurden außerdem Korrelationen zwischen CRP und der Hirnaktivität in verschiedenen Arealen gefunden, die eventuell durch Aufmerksamkeitsprozesse reguliert werden könnten (DLPFC, FEF). Weitere Arbeiten mit entsprechenden Designs zur Modulation der Aufmerksamkeit sind zukünftig erforderlich, um dieser Frage gezielt nachzugehen.

CRP korrelierte negativ mit Cerebellum-Aktivität, was möglicherweise als Inhibition motorischer Prozesse, im Sinne einer mehr oder weniger reflektorisch ablaufenden Schutzmaßnahme, interpretiert werden könnte. Unklar bleibt die gegenläufige Kovariation von CRP und neuronaler Aktivität im sACC sowie der PI. Weitere Studien sind erforderlich, um mehr Informationen diesbezüglich erheben zu können.

Prinzipiell hatten wir einen Zusammenhang zwischen CRP-Konzentration und der Aktivität in sensorisch bedeutsamen Hirngebieten erwartet, der sich allerdings nicht zeigte. Möglicherweise ist CRP als unspezifischer Entzündungsmarker in dieser Frage zu wenig aussagekräftig. Andere Marker (IL-6, TNF- α) scheinen nach Informationen kürzlich erfolgter Publikationen mit Blick auf die Modulation von Hirnaktivität eventuell bedeutsamer zu sein.

6.3.4 Einfluss des Katastrophisierens

Hypothesengeleitete Analyse

Hypothese 8 postulierte einen positiven Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Katastrophisierens (erfasst über die Skala Katastrophisieren des FSS, siehe Tab. 4-1, S. 68) und der neuronalen Aktivität in frontalen Hirnarealen infolge der Bewegungsstimulation. Die Hypothese konnte für den rechtslateralen aMCC bestätigt werden. Negative Korrelationen fanden sich dagegen für rechtslaterale Cluster im PMC, SMA, OFC und PFC sowie bilateral im DLPFC.

Das in Anlehnung an Vogt (2009) als **aMCC** bezeichnete Cluster (siehe Abb. 5-34, S. 107) korreliert hoch mit der Skala Katastrophisieren des FSS ($r = 0,70$; $p < 0,0006$). Es ist in einem ähnlichen Bereich lokalisiert wie zwei in einer früheren Studie von Gracely et al. (2004) gefundene Cluster in BA24 und BA32, welche einen mittleren positiven Zusammenhang zwischen Katastrophisieren und Aktivität im ACC bei Fibromyalgie-Patienten aufwiesen ($r = 0,41$ resp. $r = 0,43$; $p < 0,01$). Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass neben Fibromyalgie-Patienten auch RA-Patienten Copingstrategien nutzen, die mit Modulationen der Hirnaktivität im aufmerksamkeitsrelevanten Areal des aMCC assoziiert sind. Möglicherweise führt das Katastrophisieren der wahrgenommenen Schmerzen zu einem erhöhten Aufmerksamkeitsfokus auf schmerzhaft (Bewegungs-)Reize, der sich in einer Aktivierung des aMCC widerspiegelt. Damit wäre auch für den **DLPFC**, welcher neben Aufmerksamkeitsaspekten auch mit anderen exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht wird (siehe Kap. 2.2.2.3) eine positive Korrelation zwischen dem Katastrophisieren und neuronaler Aktivität zu erwarten gewesen. Stattdessen zeigte sich eine negative Korrelation für dieses Gebiet (BA46, auch BA45, bilateral). Möglicherweise ist hierfür nicht die Fokussierung der Aufmerksamkeit wie im aMCC, sondern eine andere exekutive Funktion relevant. Nach Smith und Jonides (1999, zitiert nach Goebel, 2007, S. 41) zählt unter anderem die „Inhibition irrelevanter Informationen und Prozesse“ zu den Komponenten exekutiver Funktionen. Goethals bezeichnet diese Komponente als „inhibitorische Kontrolle“, welche auch beinhaltet, unangemessenes Verhalten zu unterdrücken (Goethals et al., 2004, S. 411). RA-Patienten könnten Bewegungen, die im Allgemeinen schmerzhaft sind – was für eine Vielzahl der Betroffenen insbesondere hinsichtlich der Fingergrundgelenke gilt – durchaus als unangemessen einschätzen, was zur Unterdrückung von Bewegungen dieser Gelenke führen würde. Im Zusammenhang mit dieser inhibitorischen Kontrolle könnte eine Aktivierung des DLPFC vor der geforderten Bewegungsaufgabe bestanden haben. Die Inhibition müsste wiederum gehemmt werden, um eine Bewegung überhaupt realisieren zu können, was eine DLPFC-Deaktivierung während der Bewegung zur Folge hätte. Es könn-

te somit argumentiert werden, dass die Inhibition der Inhibition und die entsprechende DLPFC-Deaktivierung umso größer sein müsste, je stärker RA-Patienten zur Katastrophisierung neigen. Darüber hinaus berichteten Peyron et al. (2000) von negativen Korrelationen zwischen der Aktivität im bilateralen DLPFC und dem mit Schmerz verbundenen unangenehmen Gefühl (*unpleasantness*). Ein Zusammenhang zwischen *unpleasantness* und dem Copingstil des Katastrophisierens erscheint durchaus naheliegend. Auch dies muss in zukünftigen Studien zum Anlass genommen werden, nicht nur das Ausmaß wahrgenommener Schmerzintensität, sondern auch der Schmerzaffektivität zu erfassen.

Weiterhin scheint ein hohes Ausmaß des Katastrophisierens mit Deaktivierung im rechten **SMA** und im rechten **PMC** einherzugehen (siehe auch Abb. 5-35, S. 107). Diese Gebiete werden mit der Planung (auch Programmierung) respektive Vorbereitung motorischer Aktivität in Verbindung gebracht (Huang, Harrington, Paulson, Weisend & Lee, 2004; Picard & Strick, 1996; Roland et al., 1980). Ipsilaterale motorische Aktivierungen wurden nach Huang und Kollegen häufiger berichtet (2004) und konnten von den genannten Autoren insbesondere im PMC gezeigt werden. Kwan et al. (2000) fanden neben kontralateraler auch ipsilaterale Aktivität im SMA im Rahmen einfacher motorischer Aufgaben. Es könnte möglich sein, dass maladaptive Copingmechanismen, wie das Katastrophisieren, zu verstärktem Vermeidungsverhalten bezüglich des „überbewerteten“ Stimulus führen. RA-Patienten, die häufig unter Bewegungsschmerzen leiden, würden beispielsweise im Zusammenhang mit starkem Katastrophisieren dazu neigen, potenzielle Bewegungsschmerzen zu vermeiden. Dies könnte sich in inhibierter supplementär- und prämotorischer Aktivität äußern.

Darüber hinaus bestand ein negativer Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität im **OFC** und der Skala Katastrophisieren im FSS. Wie bereits in früheren Abschnitten (siehe 6.3.1, 6.3.2) dargelegt, wird der OFC insbesondere mit der Verarbeitung und Bewertung emotional-affektiver Schmerzanteile assoziiert (Grabenhorst & Rolls, 2011; Rolls et al., 2003). Wir hatten im Vorfeld der Studie erwartet, dass Personen mit starker Neigung zu dysfunktionalen Copingstilen, wie Katastrophisieren, (Schmerz)-Reize besonders stark hinsichtlich ihrer affektiven Eigenschaften bewerten. Die Hypothese hat sich für den OFC jedoch nicht bestätigt. Es wäre möglich, dass die negative Erwartungshaltung (hinsichtlich der Affektivität potenziell eintretender Schmerzen) derjenigen Patienten, die zum Katastrophisieren tendieren, bereits vor der Bewegungsaufgabe zu einer vergleichsweise hohen OFC-Aktivierung geführt haben könnte (wobei über die Stärke dieser Aktivität natürlich keine Aussage getroffen werden kann). Dem phasischen experimentellen Reiz könnte im Verlauf der Untersuchung jedoch womöglich keine wesentliche Affektivität zugeschrieben

werden. So könnte die Bewegungsaufgabe vor dem Hintergrund von Dauerschmerzen eher als affektiv neutral eingeschätzt werden. Im Kontrast zur hohen OFC-Aktivität aufgrund der vermuteten katastrophisierenden Erwartungshaltung würde sich die während des Experiments als neutral wahrgenommene Affekteigenschaft der Stimulation in einer OFC-Deaktivierung niederschlagen. Auch Grabenhorst & Rolls (2011) berichteten von reduzierter OFC-Aktivität, wenn Reize nicht als affektiv relevant bewertet werden. Eine alternative Erklärung für eine OFC-Deaktivierung könnte in der Gestaltung des Studiendesigns mit Blöcken unterschiedlicher Belastungsstufen liegen, die den Aufmerksamkeitsfokus der Patienten möglicherweise vorrangig, jedoch unbeabsichtigt, auf Intensitätsmerkmale der Stimulation gelenkt haben könnte. Mit zunehmender Belastungsstufe würde die Intensität des wahrgenommenen Schmerzes an Bedeutung gewinnen, während die Affektivität der Reize weiter in den Hintergrund treten würde. Intensitätsverarbeitende Areale würden demzufolge ein hohes Maß neuronaler Aktivität aufweisen, während Areale der Affektverarbeitung weniger Ressourcen beanspruchen und demzufolge eher Deaktivierungen zeigen würden. Gegen diese Argumentation spricht jedoch, dass gerade für Personen mit katastrophisierenden Tendenzen eher eine affektbetonte als rein intensitätsbezogene Schmerzverarbeitung zu erwarten wäre. Eine weitere mögliche Begründung für reduzierte OFC-Aktivität wäre eine eventuelle Ablenkung von affektiven Wahrnehmungsaspekten aufgrund der starken motorischen Anforderungen beziehungsweise eine infolge dessen verringerte Kapazität für die neuronale Verarbeitung nicht-motorischer Aufgabenaspekte.

Schließlich stellten wir in der hier untersuchten RA-Stichprobe eine negative Korrelation zwischen der Skala Katastrophisieren im FSS und der Hirnaktivität im rechten **aPFC** (BA10) fest (siehe Abb. 5-36, S. 108). Der PFC wird vor allem mit kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht. Viele Versuche sind unternommen worden, einzelne Funktionen den verschiedenen Subregionen dieses umfangreichen präfrontalen Gebietes zuzuordnen (Goethals et al., 2004; Ramnani & Owen, 2004). Hinsichtlich des aPFC fanden sich beispielsweise Aktivierungen im Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung und Aktualisierung von Informationen oder wenn, beispielsweise im Rahmen der Stroop-Interferenz-aufgabe, inhibitorische Kontrolle gefordert war (Goethals et al., 2004). Ramnani & Owen (2004) berichten in ihrem Review von aPFC-Aktivierungen im Zusammenhang mit verschiedensten höheren kognitiven Leistungen, unter anderem beim Planen und Problemlösen oder bei Aufgaben, die prospektive Gedächtnisleistungen erforderten. Jedoch sind die beobachteten aPFC-Aktivierungen kein Alleinstellungsmerkmal, denn häufig zeigte sich Simultanaktivität in anderen Hirnarealen. Darüber hinaus wurde aPFC-Aktivität in vielen verschiedenen Studiendesigns zur Untersuchung kognitiver Funktionen gefunden, sodass

eine klare funktionelle Interpretation schwierig bleibt. Im hier vorliegenden Fall besagt die entgegengesetzte Kovariation der aPFC-Aktivität mit der Skala Katastrophisieren des FSS somit lediglich, dass RA-Patienten unserer Stichprobe in einer Bewegungsaufgabe über steigende Belastungsstufen umso geringere Aktivierung im aPFC zeigten, je höher ihre Tendenz zu katastrophisierenden Bewertungen ausfiel. Eine plausible Interpretationsanregung findet sich eventuell doch bei Ramnani & Owen (2004): anatomische Studien haben belegt, dass der aPFC im Gegensatz zu anderen präfrontalen Kortex-Arealen eine verhältnismäßig stärkere dendritische Vernetzung aufweist. Aufgrund dessen schreiben ihm die Autoren auch eine integrative Funktion zu. Es wäre also möglich, dass Personen, die häufig oder stark katastrophisieren, während der Durchführung von Aufgaben jeglicher Art eine weniger gute Integrationsleistung bezüglich vielfältiger Informationen, die präfrontal verarbeitet werden, zeigen. Der dysfunktionale Copingstil könnte somit als Störfaktor interpretiert werden.

Explorative Analyse

Alle in der maskenbasierten Analyse gefundenen Cluster konnten in der konservativeren whole-brain-Analyse bestätigt werden (siehe auch Tab. D-4, Anhang 4).

Darüber hinaus fanden wir in der explorativen Analyse ein Cluster in der linken **PI**, welches negativ mit dem Ausmaß des Katastrophisierens korrelierte. Wie bereits in früheren Abschnitten (siehe 6.3.1 bis 6.3.3) erläutert wurde, werden in der PI insbesondere nach Craigs Auffassung (u. a. 2009) sensorische Anteile interozeptiver Sensationen repräsentiert. Es könnte angenommen werden, dass Personen mit eher dysfunktionalem Copingstil verstärkt auf affektive Anteile der Wahrnehmung fokussieren. In Zuge dessen wäre es möglich, dass sensorische Aktivität in der PI reduziert würde: je stärker RA-Patienten katastrophisieren, desto stärker fokussierten sie ihre Aufmerksamkeit auf die negativen Affekte, die mit dem Schmerz einhergehen und desto geringer wäre die sensorische Aktivierung in der PI über die Belastungsstufen. Diese Interpretation deckt sich mit dem Ergebnis der positiven Korrelation zwischen dem FSS-Wert und der neuronalen Aktivität im aMCC (siehe oben).

Im rechtslateralen **SA** bestand ebenfalls eine negative Assoziation zwischen dem katastrophisierenden Copingstil und der Hirnaktivität. Eine uns bekannte fMRT-Studie zur Beschreibung katastrophisierenden Schmerzcopings und neuronalen Reaktionen (Gracely et al., 2004; an einer Stichprobe von Fibromyalgie-Patienten) berichtete keinen solchen Zusammenhang.

Zusammenfassung

Gracely et al. (2004) fanden in einer Gruppe von Fibromyalgie-Patienten positive Korrelationen eines katastrophisierenden Copingstils mit Aktivität im ACC, PMC und OFC. Hypothesenkonform konnten wir bei den RA-Patienten ebenfalls eine positive Korrelation im ACC-Bereich (aMCC) zeigen, die vermutlich über einen verstärkten Aufmerksamkeitsfokus auf schmerzhafte Reize vermittelt wird. Weiterhin fanden wir für Cluster im SMA, im PMC und im OFC anders als Gracely und Kollegen (2004) negative Zusammenhänge der neuronalen Aktivität mit dem Ausmaß des Katastrophisierens. Bezüglich des supplementär- und des prämotorischen Areals vermuten wir eine über das Katastrophisieren vermittelte Tendenz zur Bewegungsvermeidung. Der negative Zusammenhang von Katastrophisieren und Aktivität im OFC, der emotional-affektive Aspekte der Schmerzerfahrung verarbeiten soll, könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass der von uns eingesetzte phasische Bewegungsreiz gegenüber dem eventuell dominanteren RA-Dauerschmerz keine emotional-affektive Relevanz erreicht.

Eventuell sind die Ergebnisunterschiede zwischen unserer und Gracely's Studie teilweise auf Differenzen der zum Erfassen des Katastrophisierens eingesetzten Instrumente zurückzuführen. So erfragt der von Gracely und Kollegen (2004) eingesetzte *Coping Strategies Questionnaire* die Frequenz von sieben Schmerz-Copingstrategien. Der bei uns genutzte *Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen* (Flor et al., 1993) fokussiert, wie der Titel bereits sagt, lediglich auf die Strategie der Selbstinstruktionen und differenziert dabei einen dysfunktionalen und einen funktionalen Stil (Katastrophisieren respektive Coping). Alternativ könnten generell Unterschiede zwischen RA- und Fibromyalgie-Patienten hinsichtlich ihrer bevorzugten Copingstile bestehen.

Weitere bedeutsame Korrelationen zwischen Katastrophisieren und neuronaler Aktivität bestanden im DLPFC, aPFC und in der PI. Bezüglich des DLPFC könnte die negative Korrelation auf eine im Zuge stärkeren Katastrophisierens erhöhte Notwendigkeit zur Hemmung inhibitorischer DLPFC-Funktionen zurückzuführen sein. Beim aPFC vermuten wir eine Störung integrativer Leistungen und bei der PI eine Unterrepräsentation sensorischer Informationen in Zusammenhang mit zunehmendem Ausmaß des Katastrophisierens.

6.3.5 Einfluss der Depressivität

Hypothesengeleitete Analyse

Bei Überprüfung von Hypothese 9 fand sich erwartungsgerecht eine positive Korrelation des BDI-Scores mit der neuronalen Aktivität im linken aPFC (BA10, siehe Abb. 5-36, S.

108). Unerwartet war dagegen die negative Korrelation von Depressivität und Hirnaktivität im Bereich des rechten DLPFC (BA09, Abb. 5-37, S. 108).

Uns ist bisher lediglich eine Studie an einer Stichprobe von RA-Patienten ($N = 20$) bekannt, in der die mit dem Grad der aktuellen Depressivität in Zusammenhang gebrachte Modulation der neuronalen Aktivität infolge klinisch bedeutsamer Schmerzprovokation erfasst wurde. In dieser Arbeit von Schweinhardt et al. (2008) wurde ein Cluster im MPFC gefunden, dessen Aktivität positiv mit dem BDI-Score korrelierte ($r = 0,65$; $p < 0,01$). Das maximal aktivierte Voxel des von Schweinhardt et al. berichteten Clusters ist mit den Koordinaten $x = -4$, $y = 66$ und $z = 8$ kontralateral im anterioren Bereich des MPFC lokalisiert. Das in unserer Studie gefundene maximal aktivierte Voxel im linken **aPFC**, dessen Aktivität positiv mit dem BDI-Score korrelierte ($r = 0,77$; $p < 0,0001$), trägt die Koordinaten $x = -21$, $y = 65$ und $z = 14$ und ist damit nah am von Schweinhardt et al. (2008) gezeigten Cluster lokalisiert. Somit konnten wir die von Schweinhardt und Kollegen (2008) berichtete Korrelation zwischen BDI-Score und Aktivität im anterior-medialen PFC infolge klinisch bedeutsamer Schmerzstimulation erstmals für eine weitere, ebenfalls aus 20 Patienten zusammengesetzte RA-Gruppe zeigen, die sogar eine größere Varianz bezüglich der aktuellen Krankheitsaktivität aufwies. Die von Schweinhardt et al. (2008) untersuchten Patienten präsentierten einen Disease Activity Score (DAS) 28 von 3,2, was einer moderat aktiven RA entspricht (Wells et al., 2009). In unserer Stichprobe wurde die Aktivität anhand des CRP bestimmt, welches bei sieben Patienten auf eine aktive RA hinwies ($\text{CRP} > 7,5 \text{ mg/l}$) und bei 13 Patienten im Normbereich lag und somit keine floride Entzündung anzeigte. Es scheint demnach, vermutlich unbeeinflusst vom aktuellen Entzündungsausmaß, eine Kovariation von Depressivität und Hirnaktivität in anterior-medialen Bereichen des Präfrontalkortex infolge klinisch relevanter Reizung, wie Gelenkdruckschmerz oder Bewegungsschmerz, vorzuliegen. Diese Interpretation stimmt mit dem Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen Hirnaktivität und CRP (Hypothese 7) überein, in der – weder hypothesengeleitet noch explorativ – signifikante Cluster im Bereich des aPFC respektive MPFC (BA10) gefunden wurden. Die bei Schweinhardt et al. (2008) beschriebene Korrelation bestand für klinisch relevante Druckschmerzreize, jedoch nicht für experimentelle Hitzereize, woraus abgeleitet werden könnte, dass der anteriore MPFC mit der Kodierung emotional-affektiv relevanter Informationen in Zusammenhang gebracht werden könnte. Die Arbeitsgruppe um Apkarian betrachtete eine höhere Aktivierung im dorsalen MPFC bei CBP-Patienten im Vergleich zu Gesunden als Folge einer durch klinische Schmerzen ausgelösten Überaktivität in diesem Areal (Apkarian et al., 2009; Baliki et al., 2006). Den gleichen Mechanismus konnten wir bei unserer Subgruppe der RA-Patienten mit normge-

rechten Entzündungswerten (RA_B) im Vergleich zu ihren Kontrollpersonen (KON_B) beobachten (post-hoc-Analyse, siehe Kap. 5.2.2.2 und 6.2.2.2) respektive beim Vergleich aller Patienten gegen alle Kontrollpersonen der Studie (siehe Kap. 5.2.2.4 und 6.2.2.4). Möglicherweise könnte eine solche Überaktivität auch in eher anterioren Bereichen des MPFC vorliegen. Darüber hinaus wurde PFC-Aktivität generell häufiger infolge klinischer als infolge experimenteller Schmerzstimulation berichtet (Apkarian, Bushnell, Treede & Zubieta, 2005). All diese Befunde deuten darauf hin, dass der MPFC im Allgemeinen mit der Verarbeitung klinisch bedeutsamer Schmerzen in Zusammenhang gebracht werden könnte. Dass Schmerz und Depression/Depressivität miteinander korrelieren, wurde bereits wiederholt gezeigt (u. a. Joyce et al., 2009; Lépine & Briley, 2004). Es scheint sich somit beim anterior-medialen PFC möglicherweise um eine Schnittstelle in der neuronalen Verarbeitung klinischer Schmerzen, deren kognitiver Bewertung (Bedeutungszuschreibung) und Depressivität zu handeln. Somit könnte dieses Areal einen wesentlichen Anteil an der Aufrechterhaltung von RA-Schmerzen besitzen – insbesondere derer, denen offensichtlich kein entzündliches Korrelat zugrunde liegt, die jedoch von Patienten als bedeutsam erlebt werden. Weitere Studien sind allerdings notwendig, um die interkorrelativen Beziehungen zwischen Schmerz, Depressivität und Hirnaktivität näher zu beleuchten.

Während Schweinhardt et al. (2008) keine Region berichteten, die negativ mit dem BDI korrelierte, fanden wir eine negative Korrelation von Depressivität und Hirnaktivierung in einem Bereich des rechten **DLPFC**. Dieser wurde unter anderem mit Aufmerksamkeitsaspekten sowie weiteren kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht und zeigte im Rahmen von Studien zur Verarbeitung nozizeptiver Informationen häufig Aktivierungen (Casey & Tran, 2006; Peyron et al., 2000). Es gibt Hinweise darauf, dass der DLPFC eine schmerzmodulierende Funktion ausüben könnte. So beobachteten Lorenz et al. (2003) eine Reduktion des nozizeptiven Informationsflusses im PFC, wenn starke Aktivität im linken DLPFC vorlag, und umgekehrt. Hohe DLPFC-Aktivität ging dabei mit einer Reduktion des durch Schmerz verursachten unangenehmen Gefühls einher. Darüber hinaus fanden sich auch in anderen Studien Hinweise auf eine endogene, schmerzmodulierende Funktion des DLPFC (Wiech et al., 2006, siehe auch Kap. 2.2.2.4). In unserer Studie zeigte sich eine Assoziation von BDI-Score und DLPFC-Aktivität dahingehend, dass die DLPFC-Aktivierung über die Belastungsstufen mit zunehmendem Ausmaß aktueller Depressivität reduziert würde. Somit könnte angenommen werden, dass höhere Depressivität mit einer Einschränkung endogener, schmerzmodulierender Hirnfunktionen assoziiert ist. Möglicherweise könnte Depressivität somit sogar kausal für eine ungünstige körpereigene Schmerzmodulation verantwortlich gemacht werden, wobei in Zukunft weitere Analysen erforder-

lich sind, um die Kausalität dieses Zusammenhangs näher zu beleuchten. Dass unser Korrelationsbefund im rechtslateralen DLPFC aufgetreten ist, könnte nach Peyron et al. (2000) auf eine von der Stimulationsseite unabhängige, generelle Dominanz der rechten Hemisphäre hinsichtlich DLPFC-Aktivität zurückgeführt werden.

Explorative Analyse

Beide eben diskutierten Cluster erfüllten auch in der explorativen Analyse die Kriterien der statistischen Signifikanz (siehe auch Tab. D-5, Anhang D). Während Schweinhardt et al. (2008) in ihrer whole-brain-Analyse lediglich das mit dem BDI-Score positiv korrelierende Cluster im aPFC (respektive MPFC) zeigten, fanden wir weitere Hirnregionen, deren Aktivität offensichtlich durch das Ausmaß der Depressivität moduliert wird. Am auffälligsten erscheint dabei ein Cluster im linken IFG/AI-Bereich, welches negativ mit der BDI-Ausprägung korrelierte. Wie in Kapitel 6.3.1 erläutert wurde, wird der IFG oft mit Sprachproduktion und –verarbeitung assoziiert (Greenlee et al., 2004; Wright et al., 2011). Nach Craig (2009) treten IFG- und AI-Aktivität häufig gemeinsam auf. Letztere wird vor allem mit der Integration interozeptiver Informationen assoziiert (Craig, 2009), aber auch mit der Repräsentation von Stimulussalienz (Menon & Uddin, 2010; Mouraux et al., 2011). Es erscheint uns momentan unklar, weshalb Personen mit höherer Depressivität, deren korrelative Beziehung zu chronischem Schmerz bereits erwähnt wurde (siehe Kap. 2.4.6), eine verringerte Integration interozeptiver Schmerzsignale zeigen sollten als RA-Patienten mit niedrigen Depressivitätswerten. Ebenso erscheint es nicht besonders naheliegend, weshalb Patienten mit höheren BDI-Werten Schmerzreizen eine geringere Salienz zuschreiben sollten. Andererseits sind leichte kognitive Einschränkungen nach DSM-V ein mögliches, jedoch nicht notwendiges Kriterium einer *Major Depressive Episode* ("diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness", APA, 2010). Leichte Denkstörungen oder Unentslossenheit könnten somit eventuell dazu beitragen, dass die Fähigkeit zur Bewertung der Stimulussalienz reduziert wird, was sich in einer Deaktivierung der AI-Aktivität über die Belastungsstufen niederschlagen könnte. Allerdings betrug der mittlere BDI-Score in unserer Stichprobe 8,45 ($Std = 7,605$), womit der Grad der mittleren Depressivität nur knapp über dem Cut-off-Wert zur Kategorie *minimale Depression* liegt (Hautzinger et al., 2009). Es sei an dieser Stelle auch darauf hingewiesen, dass der BDI-II keine klinisch diagnostischen Zwecke erfüllt, sondern lediglich das Ausmaß der aktuellen depressiven Stimmungslage erfasst. Weitere Analysen, in denen die RA-Patienten z. B. nach Höhe des BDI-Scores in unterschiedliche Subgruppen differenziert werden, scheinen somit erforderlich, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

Zusammenfassung

Bei der Überprüfung der 9. Hypothese zeigte sich hypothesenkonform ein positiver Zusammenhang von Depressivitätsstärke und Hirnaktivierung im aPFC (BA10). Schweinhardt et al. (2008) fanden – in der einzigen uns bekannten Studie zur Untersuchung von Korrelationen zwischen Depressivität und Hirnaktivität bei RA-Patienten – ebenfalls ein signifikantes Cluster in einem Areal, welches sie als medialen Präfrontalkortex (MPFC) bezeichneten. Wir orientierten uns bei der Benennung der Region an Begriffen aus anatomischen und bildgebenden Studien (Fletcher & Henson, 2001; zitiert nach Goethals et al., 2004, S. 408; Ramnani & Owen, 2004). Ein Vergleich der Peak-Voxel-Lokalisationen belegte allerdings, dass es sich bei dem von Schweinhardt et al. (2008) präsentierten Areal um das gleiche Hirngbiet handelte wie in unserer Arbeit. Es existieren verschiedene Hinweise, dass dieses Areal eventuell für die kortikale Repräsentation affektiver bedeutsamer Informationen zuständig sein könnte (Apkarian et al., 2005; Baliki et al., 2006; Schweinhardt et al., 2008). Erstmals konnte ein negativer Zusammenhang von BDI und Hirnaktivität im DLPFC bei RA-Patienten gezeigt werden. Wir vermuten, dass Depressivität dabei einen ungünstigen Einfluss auf die Funktion des DLPFC im Rahmen der endogenen Schmerzmodulation ausüben könnte. Die ebenfalls negative Korrelation des IFG/AI-Areals mit dem BDI-Wert, die sich in der zusätzlichen explorativen Analyse fand, könnte möglicherweise als Repräsentation einer bei depressiven Personen eher eingeschränkten Fähigkeit zur Salienzbewertung interpretiert werden. Insgesamt sollten weitere Studien durchgeführt werden, in denen das Ausmaß der Depressivität bei RA-Patienten berücksichtigt wird.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die rheumatoide Arthritis (RA), eine progressive systemische Erkrankung, die sich vorrangig an Gelenken manifestiert, ist wie viele entzündliche, chronische Krankheiten bisher hinsichtlich ihrer nozizeptiven Informationsverarbeitung auf kortikaler Ebene kaum erforscht. Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, diese Lücke mittels einer bildgebenden Untersuchung (fMRT) zu verkleinern. Im Fokus der Untersuchung stand die durch einfache Bewegungen induzierte Aktivierung der üblicherweise als Schmerzmatrix zusammengefassten Hirnareale, deren neuronale Aktivität wiederholt bei chronischen Schmerzerkrankungen beobachtet worden ist.

Das von Apkarian et al. (2009) postulierte Arbeitsmodell chronischer Schmerzen unterscheidet zwischen inflammatorischen Schmerzen, die als akutschmerzähnlich beschrieben werden und zur Aktivierung lateraler, sensorisch-diskriminativer Areale führen sollen, und chronischen Schmerzen, deren Verarbeitung im Gegensatz dazu verstärkt in medialen, emotional-affektiven Arealen der Schmerzmatrix stattfindet. Vor dem Hintergrund dieses Modells und der klinischen Beobachtung geringer Zusammenhänge von Entzündung und Gelenkpathologie bei RA wurden die rekrutierten RA-Patienten in zwei Subgruppen differenziert. RA-Patienten mit erhöhten Entzündungsmarkern und RA-Patienten mit normgerechter Entzündung wurden jeweils mit alters- und geschlechtsparallelisierten, gesunden Kontrollpersonen verglichen. Signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen bestanden nicht.

Als Stimulus für die fMRT-Studie diente eine klinisch hoch bedeutsame Bewegung der bei RA-Patienten im Allgemeinen früh und schwer betroffenen Metakarpophalangealgelenke. Im Blockdesign absolvierten die Teilnehmer Bewegungen gegen drei verschiedene Belastungsstufen, die im Anschluss hinsichtlich der wahrgenommenen mittleren Schmerzintensität auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0-100 bewertet wurden. Als klinische Variablen wurden C-reaktives Protein (CRP) zur Erfassung des aktuellen Entzündungsstatus sowie der bereits vor der Untersuchung vorhandene rheumatische Schmerz erhoben. Weitere Maße waren die aktuelle Depressivität (BDI-II) und das Ausmaß des Katastrophisierens als dysfunktionaler Copingstil (FSS-Skala Katastrophisieren).

Wir erwarteten stärkeres Schmerzerleben sowie stärkere Hirnaktivierung der RA-Patienten im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Darüber hinaus postulierten wir Zusammenhänge der zerebralen Aktivität bei RA-Patienten mit Schmerz, Entzündungsgrad, Katastrophisieren und aktueller Depressivität.

Die Hypothesen bezüglich der Verhaltensdaten wurden bestätigt. Sowohl RA-Patienten mit akuter Entzündung als auch diejenigen ohne Entzündung zeigten signifikant höhere Schmerzratings als gesunde Vergleichspersonen infolge der Bewegungsaufgabe.

Die Aufgabe war unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit geeignet, kortikale Aktivität in bewegungsrelevanten Hirnarealen auszulösen. Alle Studienteilnehmer, auch die gesunden Kontrollpersonen, zeigten Aktivierungcluster im kontralateralen M1, PMC und SMA sowie im Cerebellum (bilateral). Darüber hinaus fanden wir somatosensorische Aktivität im kontralateralen S1 und somatosensorischen Assoziationskortex (SA), da der gewählte Stimulus auch mit der Erregung von Gelenk-, Sehnen- und Muskelspindelrezeptoren in Fingern und Hand assoziiert war.

Um vom motorischen und sensorischen Einfluss der Bewegung bereinigte Hirnaktivierungen analysieren zu können, wurde das Zielkriterium für die statistischen Analysen als Differenz der Aktivität der Belastungsstufen operationalisiert.

In der Gegenüberstellung von RA-Patienten mit akuter Entzündung und ihren parallelisierten Kontrollpersonen fanden wir erwartungsgemäß stärkere neuronale Antworten infolge der Bewegungsstimulation in der Patientengruppe im linken S1, im rechten operculo-insularen Kortex (S2/PI), im bilateralen SMA sowie im linken PMC. Beim Vergleich der RA-Patienten ohne Entzündung gegen ihre parallelisierte Kontrollgruppe zeigte die Patientengruppe erwartungsgemäß stärkere Aktivität im linken pACC und im linken Cerebellum. Unerwartet fand sich dagegen eine Reihe von Clustern im visuellen System, in denen die Hirnaktivität der RA-Patienten im Vergleich zu den Gesunden geringer ausfiel. Diese Deaktivierung könnte möglicherweise als Resultat einer neuronalen Ressourcenverteilung in Zusammenhang mit steigender Belastung und zunehmendem Schmerz interpretiert werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen stützen somit zum Teil die Annahmen des von Apkarian und Kollegen (2009) formulierten Modells. RA-Patienten mit akutem, inflammatorischen Schmerz zeigten stärkere Hirnaktivität, wie im Modell postuliert, in Arealen des lateralen Schmerzsystems, was nicht für Patienten mit normgerechten Entzündungswerten galt. Bei diesen fand sich, wie oben erwähnt, eine stärkere BOLD-Antwort im Vergleich zu Gesunden im posterioren ACC, der als Teil des anterioren Cingulums sowohl in das laterale als auch das mediale Schmerzsystem eingeordnet wird.

Interessante Ergebnisse fanden sich im Rahmen der explorativen Analyse aller Patienten, die alle drei Belastungsstufen absolvieren konnten (20 RA-Patienten) gegen alle Kontrollpersonen (26 Gesunde). Hier wiesen die RA-Patienten stärkere Aktivität im linken DLPFC auf, was eventuell mit einem größeren Aufmerksamkeitsfokus auf den für Patienten schmerzhaften Stimulus zu erklären ist (Casey & Tran, 2006). Hohe DLPFC-Aktivität

könnte möglicherweise auch auf schmerzmodulierende Effekte dieses Areals hindeuten. So berichten einige Autoren (u. a. Lorenz et al., 2003; Peyron et al., 2000) von negativen Korrelationen der DLPFC-Aktivierung mit der Intensität affektiver, schmerzbezogener Wahrnehmungen. Apkarian et al. (2009) fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen während einer kognitiven Aufgabe eine geringere Deaktivierung im MPFC relativ zu gesunden Vergleichspersonen. Die Autoren interpretierten dieses Ergebnis als Hinweis auf eine durch den klinischen Schmerz ausgelöste, anhaltende neuronale Überaktivierung in diesem Areal. Eine solche, reduzierte Deaktivierung in der Patientengruppe konnten auch wir für die Gesamtgruppe der in dieser Studie untersuchten RA-Patienten im dorsalen MPFC beobachten. Damit konnte der Befund von Apkarian et al. (2009) erstmals für eine entzündliche, chronische Schmerzerkrankung repliziert werden.

Zur Prüfung der Hypothesen zu den postulierten Zusammenhängen der zerebralen Aktivität bei RA-Patienten mit Schmerz, Entzündungsgrad, Katastrophisieren und aktueller Depressivität führten wir umfangreiche Korrelationsanalysen durch. Hinsichtlich des präexperimentellen RA-Schmerzes nahmen wir an, dass dieser zu einer Voraktivierung schmerzrelevanter Hirnareale führe, die durch einen zusätzlichen phasischen Reiz (Bewegung der MCP II-V) nur geringfügig gesteigert werden könne. Die erwartete negative Korrelation fanden wir für den medialen OFC, der mit der Verarbeitung und Bewertung emotional-affektiver Anteile am Schmerzgeschehen in Verbindung gebracht wird. Weiterhin ergab sich ein starker Zusammenhang von neuronaler Hirntätigkeit im linkslateralen aMCC und dem Grad der aktuellen Entzündung, operationalisiert durch die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP in mg/l). Dies könnte eventuell auf eine Bedeutung dieses Areals für die Verarbeitung von Informationen der Tiefensensibilität, einschließlich nozizeptiven Inputs, hindeuten. Möglicherweise handelt es sich somit bei der beobachteten neuronalen aMCC-Aktivierung eher um schmerzvermittelte Hirnaktivität als um einen Einfluss des Entzündungsgrads. Die zerebrale Aktivität im aMCC korrelierte außerdem positiv mit dem Ausmaß des Katastrophisierens, was die Relevanz dieses Areals für aufmerksamkeitsbezogene Hirnmechanismen unterstreicht. Damit konnten wir zudem die bei Gracely et al. (2004) anhand einer Fibromyalgie-Stichprobe beobachtete Korrelation von Katastrophisieren und aufmerksamkeitsrelevanter Hirnaktivität für RA-Patienten replizieren. Eine hohe positive Korrelation bestand zwischen dem Grad der aktuellen Depressivität und der neuronalen Aktivität im aPFC. Schweinhardt und Kollegen (2008) fanden einen annähernd gleich starken Zusammenhang der Aktivierung dieses Areals infolge klinisch bedeutsamer Druckschmerzreize mit der Depressivität von RA-Patienten. Diese Korrelation bestand nicht für experimentelle Hitzereize. Der PFC wird mit der Verarbeitung emotional-

affektiver Aspekte klinischer Schmerzen in Zusammenhang gebracht. Da Schmerz und Depression/Depressivität interagieren, könnte der anteriore, mediale PFC somit als Schnittstelle in der neuronalen Verarbeitung klinisch bedeutsamer Schmerzen, ihrer Bewertung hinsichtlich emotional-affektiver Relevanz und der aktuellen Depressivität interpretiert werden. Wir leiten daraus die Vermutung ab, dass der aPFC eine wesentliche Bedeutung für die Aufrechterhaltung von RA-Schmerzen besitzt, insbesondere derer, die kein entzündliches Korrelat aufweisen. Aus den berichteten Befunden der Korrelationsanalysen lässt sich die Bedeutsamkeit psychologischer Variablen bei RA ablesen. Katastrophisieren erhöht nach Edwards et al. (2006) nicht nur die Schmerzaufmerksamkeit, sondern korreliert auch mit Depression und gilt zudem als Prädiktor zukünftiger physischer Einschränkungen. Insbesondere deshalb sollten RA-Patienten mit Katastrophisierungstendenzen kognitive Schmerzbewältigungstherapien absolvieren.

Hinsichtlich der Auswertungsmodalitäten könnten zukünftige, bildgebende RA-Studien von einer weiteren Optimierung des klinisch so bedeutsamen, dynamischen Bewegungsreizes profitieren. Isometrische Stimulationen oder eine deutliche Verlangsamung der Bewegungsrhythmik könnten zu einer Reduktion von Bewegungsartefakten führen. Eine variable Gestaltung der Stimulusintensität könnte möglicherweise dahingehend dienlich sein, vergleichbar hohe Schmerzintensitätsratings bei allen Versuchspersonen hervorrufen zu können (vgl. Schweinhardt et al., 2008). Andererseits würde eine solche Bewegungsaufgabe wohl stark an externer Validität einbüßen.

In nachfolgenden Studien wird es wichtig sein, die bisherigen Erkenntnisse zur neuronalen Informationsverarbeitung infolge schmerzhafter Bewegungen bei RA-Patienten durch den Einsatz weiterführender Analysemethoden weiter auszubauen. Konnektivitätsanalysen könnten dabei helfen aufzuklären, inwieweit die Aktivität einzelner Hirnareale modulierend auf die anderer Areale Einfluss nimmt. Die Methode der Granger-Kausalitäts-Analyse beispielsweise dient der Erfassung kausaler Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnregionen (Goebel et al., 2003; zitiert nach Menon & Uddin, 2010, S. 661).

Die Komplexität der RA wird in verschiedenartigen Forschungsbemühungen, weiteres Wissen über die Erkrankung zusammenzutragen, reflektiert. Viele der bisherigen Erkenntnisse über die RA sind medizinisch-biologisch geprägt. Das wichtigste Ziel in der RA-Therapie wird immer der Rückgang der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Gelenkdestruktion bleiben. Somit wird der Bereich der Pharmakologie auch zukünftig elementar sein. In jüngster Zeit machten insbesondere die Molekular- und Epigenetik bemerkenswerte Fortschritte. Daraus „ergeben sich hier auch für rheumatische Erkrankungen ganz neue Ansätze des Krankheitsverständnisses und perspektivisch auch der Therapie“

(Moosig & Distler, 2011, S. 185). Die neurowissenschaftliche Untersuchung der RA, vor allem des assoziierten Schmerzes, könnte ebenso aufschlussreiche Hinweise auf die der Erkrankung zugrunde liegenden Mechanismen liefern. Somit ist mit der vorliegenden Arbeit nun ein weiterer Schritt zur Integration psychobiologischer Erkenntnisse in die rheumatologische Forschung gelungen.

8 Literaturverzeichnis

- AAPM. (2005). Management of Chronic Pain Syndromes: Issues and Interventions - American Academy of Pain Medicine. *Pain Medicine*, 6, 1-26.
- American Psychiatric Association (2010). *DSM-5 Development - Major Depressive Episode*. Verfügbar unter: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=427> [28. Juli 2011].
- Apkarian, A. V. (2008). Pain perception in relation to emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 18, 464-468.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N. & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology*, 87, 81-97.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D. & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9, 463-484.
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B. et al. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10410-10415.
- Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Geha, P. Y., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B. et al. (2006). Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *Journal of Neuroscience*, 26(47), 12165-12173.
- Bär, K.-J., Wagner, G., Koschke, M., Boettger, S., Boettger, M. K., Schlösser, R. et al. (2007). Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1281-1287.
- Beauchamp, M. S., Petit, L., Ellmore, T. M., Ingholm, J. & Haxby, J. V. (2001). A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuospatial attention. *Neuroimage*, 14(2), 310-321.
- Bernhard, J. & Villiger, P. M. (2001). Rheumatoide Arthritis: Pathogenese und Pathologie *Schweizerisches Medizin Forum*, 8(21), 179-183.

- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2003). *Biologische Psychologie* (5. Aufl.). Berlin: Springer.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie* (6. Aufl.). Berlin: Springer.
- Boers, M. (2008). Pathophysiology of rheumatoid arthritis: split or lump? *Arthritis Rheum*, 58(10), 2925-2927.
- Brydon, L., Harrison, N. A., Walker, C., Steptoe, A. & Critchley, H. D. (2008). Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biological Psychiatry*, 63(11), 1022-1029.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung*. Göttingen Hogrefe.
- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Stuber, C., Wessoleck, E., Heuft, G. et al. (2010). Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *Journal of neural transmission*, 117(1), 123-131.
- Casey, K. L. & Tran, T. D. (2006). Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In F. Cervero & T. S. Jensen (Hrsg.), *Handbook of clinical neurology* (Bd. 81, S. 159-177). Edinburgh: Elsevier.
- Chen, T., Serra, L. & Ng, H. (2004). Surface extraction: dividing voxels. *International congress series / Excerpta Medica*, 1268, 225-230.
- Craig, A. D. (2003). A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends in Neurosciences*, 26(6), 303-307.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 59-70.
- Deen, B., Pitskel, N. B. & Pelphrey, K. A. (2011). Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cerebral Cortex*, 21(7), 1498-1506.
- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Creed, F., Starz, T., Meltzer, C. C., Townsend, D. W. et al. (2002). Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage*, 16(1), 158-168.

- Deutsche Schmerzhilfe (2010). *Transkutane elektrische Nervenstimulation*. Verfügbar unter: <http://www.schmerzhilfe.de/c/thera-tens.1.html> [28. Juli 2011].
- Deutsche Schmerzliga & Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie (2003). *Schmerzen messen*. Verfügbar unter: <http://www.schmerzmessen.de/daten-fakten/schmerzen-in-europa.html> [28. Juli 2011].
- Dietrich, C., Miltner, W. H. R., Hofmann, G. O. & Weiss, T. (2009). Wirkung eines somatosensorischen Diskriminationstrainings auf Phantomschmerzen bei Arm-amputierten. *Schmerz*, 23(S1), 105.
- Edwards, R. R., Bingham, C. O., 3rd, Bathon, J. & Haythornthwaite, J. A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 55(2), 325-332.
- Evers, A. W., Kraaimaat, F. W., Geenen, R., Jacobs, J. W. & Bijlsma, J. W. (2003). Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis. *Behav Res Ther*, 41(11), 1295-1310.
- Flor, H. (2002). The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(3), 215-227.
- Flor, H., Behle, D. J. & Birbaumer, N. (1993). Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behaviour Research and Therapy*, 31(1), 63-73.
- Flor, H., Denke, C., Schaefer, M. & Grusser, S. (2001). Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet*, 357(9270), 1763-1764.
- Flor, H., Nikolajsen, L. & Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature Reviews Neuroscience*, 7(11), 873-881.
- Forman, S. D., Cohen, J. D., Fitzgerald, M., Eddy, W. F., Mintun, M. A. & Noll, D. C. (1995). Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(5), 636-647.

- Fransen, J., Langenegger, T., Michel, B. A. & Stucki, G. (2000). Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology*, 39(3), 321-327.
- Gardener, G. C. & Gilliland, B. C. (2001). Arthritis and Periarthritic Disorders. In J. D. Loeser, S. H. Butler, C. R. Chapman & D. H. Turk (Hrsg.), *Bonica's Management of pain* (3rd Aufl., S. 503-519). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Geha, P. Y., Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Harden, R. N., Paice, J. A. & Apkarian, A. V. (2007). Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain*, 128(1-2), 88-100.
- Geha, P. Y., Baliki, M. N., Harden, R. N., Bauer, W. R., Parrish, T. B. & Apkarian, A. V. (2008). The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, 60(4), 570-581.
- Gesundheitsnetzwerk (n. d.). *Rheumatoide Arthritis - Symptome und Ursachen*. Verfügbar unter: http://www.g-netz.de/Gesundheit_A-Z/Index_O-S/Rheuma/rheuma_ursachen.shtml [28. Juli 2011].
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D. A. et al. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis and Rheumatism*, 50(2), 613-623.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A., Geisser, M. E., Petzke, F. W. & Clauw, D. J. (2005). The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis and Rheumatism*, 52(5), 1577-1584.
- Goebel, S. (2007). *Klinische und experimentelle Neuropsychologie der strategischen Fähigkeiten*. Dissertation, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg.
- Goethals, I., Audenaert, K., Van de Wiele, C. & Dierckx, R. (2004). The prefrontal cortex: insights from functional neuroimaging using cognitive activation tasks. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(3), 408-416.
- Goodale, M. A. & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, 15(1), 20-25.

- Grabenhorst, F. & Rolls, E. T. (2011). Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 56-67.
- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A., Petzke, F., Williams, D. A. et al. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127(Pt 4), 835-843.
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E. & Apkarian, A. V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain*, 89(1), 7-18.
- Graf von Keyserlink, D. (2006). Neuroanatomie. In P. Berlit (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (2. Aufl., S. 3-31). Heidelberg: Springer.
- Greenlee, J. D., Oya, H., Kawasaki, H., Volkov, I. O., Kaufman, O. P., Kovach, C. et al. (2004). A functional connection between inferior frontal gyrus and orofacial motor cortex in human. *Journal of Neurophysiology*, 92(2), 1153-1164.
- Grigoleit, J. S., Oberbeck, J. R., Lichte, P., Kobbe, P., Wolf, O. T., Montag, T. et al. (2010). Lipopolysaccharide-induced experimental immune activation does not impair memory functions in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(4), 561-567.
- Gruber, O., Arendt, T. & von Cramon, D. Y. (2005). Neurobiologische Grundlagen. In H. Förstl (Hrsg.), *Frontalhirn - Funktion und Erkrankungen* (S. 15-40). Heidelberg: Springer.
- Gussew, A., Rzanny, R., Güllmar, D., Scholle, H. C. & Reichenbach, J. R. (2011). ¹H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain. *Neuroimage*, 54(2), 1315-1323.
- Hassett, A. L., Cone, J. D., Patella, S. J. & Sigal, L. H. (2000). The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 43(11), 2493-2500.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2009). *Beck-Depressions-Inventar. Revision* (2. Aufl.). Frankfurt: Pearson Assessment.

- Henningsen, H. & Ende-Henningsen, B. (1999). Neurobiologische Grundlagen der Plastizität des Nervensystems. In P. Frommelt & H. Grötzbach (Hrsg.), *Neurorehabilitation: Grundlagen, Praxis, Dokumentation* (S. 29-40). Berlin: Blackwell Wissenschaft.
- Hess, A., Axmann, R., Rech, J., Finzel, S., Heindl, C., Kreitz, S. et al. (2011). Blockade of TNF-alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(9), 3731-3736.
- Hsieh, J.-C., Stone-Elander, S. & Ingvar, M. (1999). Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neuroscience Letters*, 262, 61-64.
- Huang, M. X., Harrington, D. L., Paulson, K. M., Weisend, M. P. & Lee, R. R. (2004). Temporal dynamics of ipsilateral and contralateral motor activity during voluntary finger movement. *Human Brain Mapping*, 23(1), 26-39.
- Huettel, S. A., Song, A. W. & McCarthy, G. (2009). *Functional magnetic resonance imaging* (2nd ed.). Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
- Huscher, D., Merkesdal, S., Thiele, K., Zeidler, H., Schneider, M. & Zink, A. (2006). Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis*, 65(9), 1175-1183.
- International Association for the Study of Pain (2011). *IASP Taxonomy*. Verfügbar unter: http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728#Pain [28. Juli 2011].
- Jäncke, L. (2005). *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften* (1. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Jäncke, L. & Lutz, K. (2005). Die funktionelle Kernspintomographie. In L. Jäncke (Hrsg.), *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften* (1. Aufl., S. 78-135). Stuttgart: Kohlhammer.
- Jensen, K. B., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H. et al. (2009). Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, 144(1-2), 95-100.

- Jensen, K. B., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S. C. et al. (2010). Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis and Rheumatism*, 62(11), 3488-3495.
- Jones, A. K. (1999). The contribution of functional imaging techniques to our understanding of rheumatic pain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 25(1), 123-152.
- Jones, A. K. & Derbyshire, S. W. (1996). Cerebral mechanisms operating in the presence and absence of inflammatory pain. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55(7), 411-420.
- Jones, A. K., Kulkarni, B. & Derbyshire, S. W. (2003). Pain mechanisms and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 83-93.
- Jones, A. K. P. & Derbyshire, S. W. (1997). Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56(10), 601-607.
- Jones, S. A., Novick, D., Horiuchi, S., Yamamoto, N., Szalai, A. J. & Fuller, G. M. (1999). C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *Journal of Experimental Medicine*, 189(3), 599-604.
- Joyce, A. T., Smith, P., Khandker, R., Melin, J. M. & Singh, A. (2009). Hidden cost of rheumatoid arthritis (RA): estimating cost of comorbid cardiovascular disease and depression among patients with RA. *Journal of Rheumatology*, 36(4), 743-752.
- Jungnitsch, G. (2003). Rheumatische Erkrankungen. In D. Schulte, K. Grawe, K. Hahlweg & D. Vaitl (Hrsg.), *Fortschritte der Psychotherapie - Manuale für die Praxis* (Bd. 18). Göttingen: Hogrefe.
- Keefe, F. J., Affleck, G., Lefebvre, J. C., Starr, K., Caldwell, D. S. & Tennen, H. (1997). Pain coping strategies and coping efficacy in rheumatoid arthritis: a daily process analysis. *Pain*, 69(1-2), 35-42.
- Keefe, F. J., Caldwell, D. S., Martinez, S., Nunley, J., Beckham, J. & Williams, D. A. (1991). Analyzing pain in rheumatoid arthritis patients. Pain coping strategies in patients who have had knee replacement surgery. *Pain*, 46(2), 153-160.

- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J. & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(36), 12950-12955.
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(9), 691-702.
- Kringelbach, M. L. & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72(5), 341-372.
- Kulkarni, B., Bentley, D. E., Elliott, R., Julyan, P. J., Boger, E., Watson, A. et al. (2007). Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis and Rheumatism*, 56(4), 1345-1354.
- Kulkarni, B., Bentley, D. E., Elliott, R., Youell, P., Watson, A., Derbyshire, S. W. et al. (2005). Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *European Journal of Neuroscience*, 21(11), 3133-3142.
- Kwan, C. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J. & Davis, K. D. (2000). An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*, 85(3), 359-374.
- Lazarus, R. S. (1991). *Emotion and Adaption*. Oxford: Oxford University Press.
- Lépine, J. P. & Briley, M. (2004). The epidemiology of pain in depression. *Human Psychopharmacology*, 19 Suppl 1, S3-7.
- Loeser, J. D. (2006). Pain as a disease. In F. Cervero & T. S. Jensen (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology - Pain* (Bd. 81, S. 11-20). Edinburgh: Elsevier.
- Logiudice, J. (2008). Schmerz und das Immunsystem. In F. van den Berg (Hrsg.), *Angewandte Physiologie* (2 Aufl., Bd. 4: Schmerzen verstehen und beeinflussen, S. 94-103). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Lorenz, J., Minoshima, S. & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(Pt 5), 1079-1091.

- Maihöfner, C., Nickel, F. T. & Seifert, F. (2010). [Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies]. *Schmerz*, 24(2), 137-145.
- May, A. (2007). Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurological Sciences*, 28 Suppl 2, S101-107.
- Menon, V. & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667.
- Mense, S. S. (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize - Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung. *Schmerz*, 18, 225-237.
- Miehle, W. (1999). *Rheumatoide Arthritis - Diagnose und Therapie* (2. Aufl.). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Moosig, F. & Distler, O. (2011). Genetik in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 70(3), 185-185.
- Morecraft, R. J. & Tanji, J. (2009). Cingulofrontal Interactions and the Cingulate Motor Areas. In B. A. Vogt (Hrsg.), *Cingulate Neurobiology and Disease* (S. 113-144). New York: Oxford University Press Inc.
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G. & Iannetti, G. D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage*, 54(3), 2237-2249.
- Muthny, F. A. (1989). *Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung*. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Nachev, P., Kennard, C. & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856-869.
- Neumer, K. (2006). *Untersuchung nozizeptiver Informationsverarbeitung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit der Methode der Stimulation winziger Hautareale*. Diplomarbeit, Friedrich-Schiller-Universität, Jena.
- Newman, S. (1993). Coping with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52, 553-554.

- Newman, S. P. & Revenson, T. A. (1993). Coping with rheumatoid arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 7(2), 259-280.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(6), 417-424.
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C. & Meyer, E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*, 70(2), 453-469.
- Peyron, R., Frot, M., Schneider, F., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Barral, F. G. et al. (2002). Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage*, 17(3), 1336-1346.
- Peyron, R., Laurent, B. & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 30(5), 263-288.
- Picard, N. & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral Cortex*, 6(3), 342-353.
- Pinel, J. P. J. & Pauli, P. (2007). *Biopsychologie* (6. Aufl.): Pearson Studium.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L. & Schnitzler, A. (2002). Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 12444-12448.
- Ploner, M. & Schnitzler, A. (2004). Kortikale Repräsentation von Schmerz. *Nervenarzt*, 75, 962-969.
- Pritzel, M., Brand, M. & Markowitsch, H. J. (2009). *Gehirn und Verhalten: ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Heidelberg: Spektrum.
- Raichle, M. E. & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37(4), 1083-1090; discussion 1097-1089.
- Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 195-204.

- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B. & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277(5328), 968-971.
- Ramnani, N. & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 184-194.
- Richter, M., Eck, J., Straube, T., Miltner, W. H. & Weiss, T. (2010). Do words hurt? Brain activation during the processing of pain-related words. *Pain*, 148(2), 198-205.
- Robert Koch-Institut (2006). Gesundheit in Deutschland, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Roche Lexikon Medizin* (5. Aufl.). (2003). München, Jena: Elsevier GmbH, Urban & Fischer.
- Rojkovich, B. & Gibson, T. (1998). Day and night pain measurement in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 57(7), 434-436.
- Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N. A. & Skinhoj, E. (1980). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of Neurophysiology*, 43(1), 118-136.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A. et al. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231-243.
- Rolls, E. T., O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Francis, S., Bowtell, R. & McGlone, F. (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral Cortex*, 13(3), 308-317.
- Rudolf, M. & Müller, J. (2003). *Multivariate Verfahren - Eine praxisorientierte Einführung mit Anwendungsbeispielen in SPSS*. Göttingen: Hogrefe.
- Schaible, H.-G. (1997). Neurobiologische Grundlagen der Schmerzhaftigkeit funktionsgestörter Gelenke. *Manuelle Medizin*, 35(2), 77-81.
- Schandry, R. (2003). *Biologische Psychologie: ein Lehrbuch*. Weinheim: Beltz Psychologie Verlags Union.

- Schmidt, R. F., Lang, F. & Thews, G. (2007). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (30. Aufl.). Berlin: Springer.
- Schmidt, R. F., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E. & Handwerker, H. (1995). Novel Classes of Responsive and Unresponsive C Nociceptors in Human Skin. *Journal of Neuroscience*, 15(1), 333-341.
- Schmidt, T. (2008). *Allgemeine Physiologie: Sinnesphysiologie*. Verfügbar unter: <http://www.allpsych.uni-giessen.de/thomas/teaching/pdf/Allg2008/02-sinnesphysiologie.pdf> [28. Juli 2011].
- Schweinhardt, P., Kalk, N., Wartolowska, K., Chessell, I., Wordsworth, P. & Tracey, I. (2008). Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*, 40(2), 759-766.
- Somborski, K. & Bingel, U. (2010). Funktionelle Bildgebung in der Schmerzforschung. *Schmerz*, 24(4), 385-400.
- Speckmann, E.-J., Hescheler, J. & Köhling, R. (2008). *Repetitorium Physiologie* (2. Aufl.). München: Urban & Fischer.
- Spohn, D. (2005). *Quellenanalyse später und ultraspäter laser-evozierter Potentiale: eine Untersuchung "mit Hand und Fuß"*. Diplomarbeit, Friedrich-Schiller-Universität, Jena.
- Straube, T. & Miltner, W. H. (2011). Attention to aversive emotion and specific activation of the right insula and right somatosensory cortex. *Neuroimage*, 54(3), 2534-2538.
- Strigo, I. A., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Craig, A. D. & Paulus, M. P. (2008). Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Archives of General Psychiatry*, 65(11), 1275-1284.
- Sust, M., Schmalz, T., Beyer, L., Rost, R., Hansen, E. & Weiss, T. (1997). Assessment of isometric contractions performed with maximal subjective effort: corresponding results for EEG changes and force measurements. *International Journal of Neuroscience*, 92(1-2), 103-118.

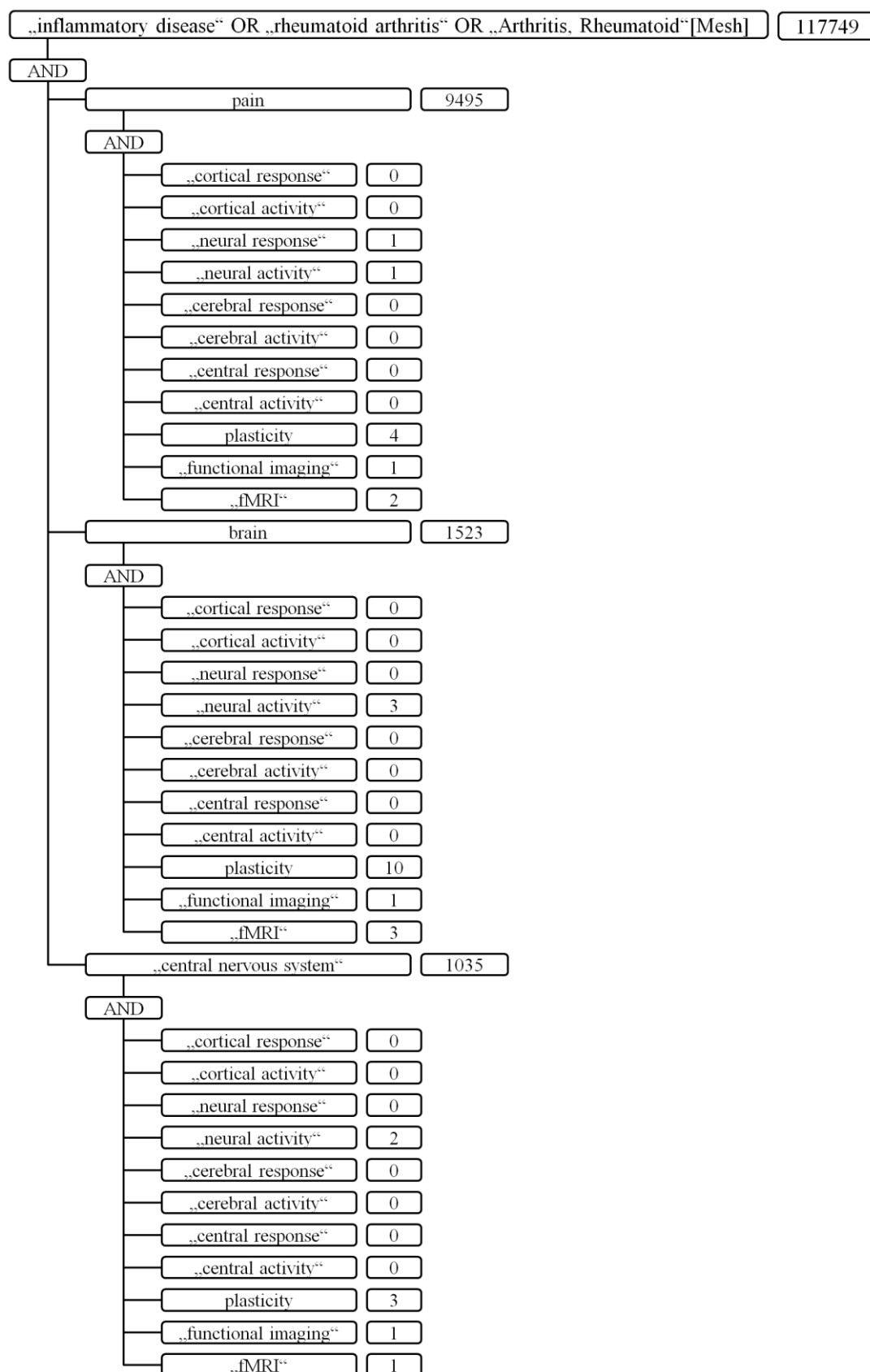
- Swick, D., Ashley, V. & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci*, 9, 102.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme medical.
- Terman, G. W. & Bonica, J. J. (2001). Spinal mechanisms and their modulation. In J. D. Loeser, S. H. Butler, C. R. Chapman & D. H. Turk (Hrsg.), *Bonica's Management of pain* (3rd Aufl., S. 73-152). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Thompson, P. W. & Carr, A. J. (1997). Pain in the rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56(6), 395.
- Treede, R.-D. (2001). Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In M. Zens & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (S. 39-64). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Treede, R.-D. (2003). Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *Journal of Neurology*, 250, 1152-1161.
- Treede, R.-D. (2006). Pain and hyperalgesia: definitions and theories. In F. Cervero & T. S. Jensen (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology - Pain* (Bd. 81, S. 3-10). Edinburgh: Elsevier.
- Turken, A. U. & Swick, D. (1999). Response selection in the human anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 2(10), 920-924.
- Villiger, P. M. & Brühlmann, P. (1999). Rheumatoide Arthritis. In K. Alexander, W. G. Daniel, H.-C. Diener, M. Freund, H. Köhler, S. Matern, H. H. Maurer, B. A. Michel, D. Nowak, T. Risler, A. Schaffner, W. A. Scherbaum, G. W. Sybrecht, G. Wolfram, M. Zeitz & M. Flasnoecker (Hrsg.), *Thiemes Innere Medizin - TIM* (S. 1622-1631). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 533-544.
- Vogt, B. A. (2009). Regions and Subregions of the Cingulate Cortex. In B. A. Vogt (Hrsg.), *Cingulate Neurobiology and Disease* (S. 3-30). New York: Oxford University Press Inc.

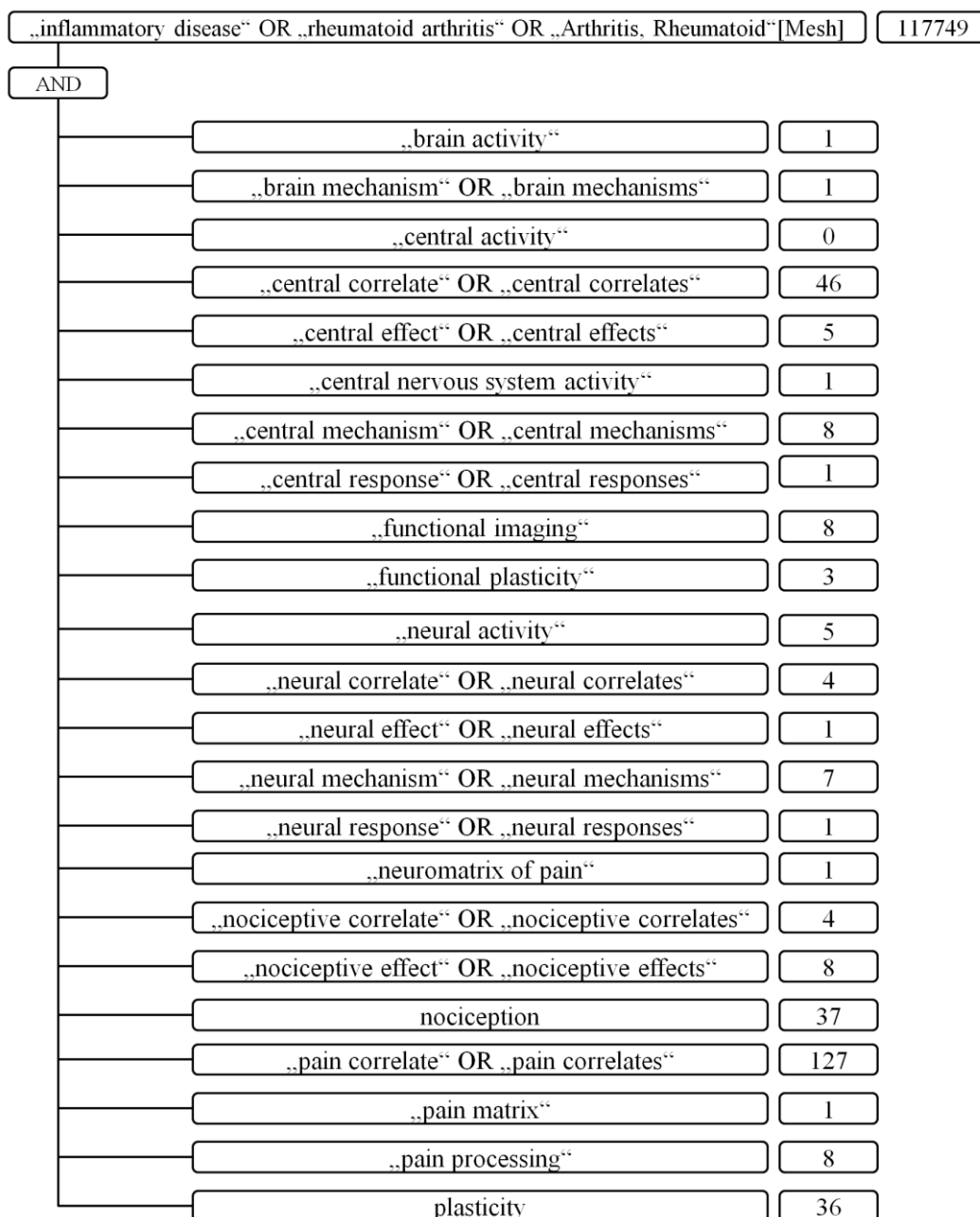
- Vogt, B. A. & Sikes, R. W. (2009). Cingulate Nociceptive Circuitry and Roles in Pain Processing: The Cingulate Premotor Pain Model. In B. A. Vogt (Hrsg.), *Cingulate Neurobiology and Disease* (S. 311-338). New York: Oxford University Press Inc.
- von Düring, M. & Fricke, B. (2001). Anatomische Grundlagen der Schmerzentstehung. In M. Zens & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (Bd. 2. Aufl., S. 25-38). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Wahle, W. & Baerwald, C. G. O. (1999). Zellvermittelte Immunreaktionen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis. *Internist*, 40(9), 930-935.
- Walter-Walsh, K. (2008). *Spatial discrimination learning of electrocutaneous stimuli and its clinical application in the treatment of phantom limb pain*. Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität, Jena.
- Wardak, C., Ibos, G., Duhamel, J. R. & Olivier, E. (2006). Contribution of the monkey frontal eye field to covert visual attention. *Journal of Neuroscience*, 26(16), 4228-4235.
- Weiss, T. (2008). Einfluss von Schmerz auf Psyche, Erleben und Verhalten. In F. van den Berg (Hrsg.), *Angewandte Physiologie* (2. Aufl., Bd. 4: Schmerzen verstehen und beeinflussen, S. 104-118). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Weiss, T. & Miltner, W. (2006). Selektive C-Faser-Stimulation durch Stimulation winziger Hautareale. *Schmerz*, 20(3), 238-244.
- Weiss, T., Preissler, S., Dietrich, C., Möbius, H., Miltner, W. H. R. & Hofmann, G. O. (2010). Effects of a somatosensory discrimination training on phantom limb pain in amputees. In C. D. Wells (Hrsg.), *3rd International Congress on Neuropathic Pain NeuPSIG*. Athens (Greece).
- Weiss, T., Straube, T., Boettcher, J., Hecht, H., Spohn, D. & Miltner, W. H. (2008). Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and Adelta-fibers. *Neuroimage*, 41(4), 1372-1381.
- Wells, G., Becker, J. C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M., Smolen, J. et al. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28

- based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 954-960.
- Wiech, K., Kalisch, R., Weiskopf, N., Pleger, B., Stephan, K. E. & Dolan, R. J. (2006). Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *Journal of Neuroscience*, 26(44), 11501-11509.
- Wiech, K., Lin, C. S., Brodersen, K. H., Bingel, U., Ploner, M. & Tracey, I. (2010). Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *Journal of Neuroscience*, 30(48), 16324-16331.
- Willburger, R. E., Müller, K. & Knorth, H. (2006). Pharmakologische Therapie der rheumatoiden Arthritis. *Deutsches Ärzteblatt*, 103(1-2), C37-C46.
- Wolf, D. (2001). *Merkblätter Rheuma: Zahlen und Fakten zu Rheuma*. Verfügbar unter: http://www.rheuma-liga.de/uploads/2/zahlen_und_fakten2.pdf [01. März 2011].
- World Health Organisation (2011). *Chronic rheumatic conditions*. Verfügbar unter: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html> [20. September 2011].
- Wright, P., Randall, B., Marslen-Wilson, W. D. & Tyler, L. K. (2011). Dissociating linguistic and task-related activity in the left inferior frontal gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(2), 404-413.
- Zeidler, H. (2011). „Erinnerungen an meine kranken Hände“ - Lebens- und Krankengeschichte des Malers Alexej von Jawlensky. *Zeitschrift für Rheumatologie*(4), 336-357.
- Zink, A., Minden, K. & List, S. M. (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 49 - Entzündlich-rheumatische Erkrankungen*. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=12929&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=3&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=95519808&hlp_nr=2&p_janein=J [28. Juli 2011].

Anhang A – Fließschema der Literaturrecherche zu bildgebenden Studien bei RA

Strategie I: 26.11.2010; 33 Einträge, davon 10 Duplikate; verbleiben 23 Einträge



Strategie II: 26.11.2010; 314 Einträge + 23 Einträge = 337 Einträge

Die Sichtung der insgesamt 337 Einträge (Titel und Abstracts) ergibt lediglich vier **relevante Studien** (siehe Kapitel 2.4.5):

- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E. et al. (2010). *Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study*. Journal of Neural Transmission 117(1): 123-131.
- Jones, A. K. & Derbyshire, S. W. (1997). *Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 56(10):601-607.
- Schweinhardt et al. (2008). *Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain*. Neuroimage 40(2): 759-766.

Kein Zugriff auf Volltext:

- Jones, A. K. (1999). *The contribution of functional imaging techniques to our understanding of rheumatic pain*. Rheumatic Disease Clinics of North America 25(1): 123-152.

Anhang B – Stichprobendeskription

Tab. B-1: Stichprobendeskription Gruppe RA_A

Deskriptive Statistik - RA_A					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	12	40	63	50,92	6,082
Anstrengung bei Bewegung 1	12	0	80	24,58	22,709
Anstrengung bei Bewegung 2	12	10	90	40,83	24,664
Anstrengung bei Bewegung 3	7	15	70	47,14	18,676
SF_36_PS	12	21,29	43,39	34,1717	7,02745
SF_36_MS	12	34,96	58,87	48,6958	7,56184
FKV_1	12	2,00	3,00	2,6667	,49237
FKV_2	12	1,00	3,00	1,9583	,75252
FKV_3	12	1,00	3,00	2,2500	,75378
FKV_4	12	1,00	3,00	1,3333	,65134
FKV_5	12	1,00	3,00	1,7083	,62006
FKV_6	12	1,00	4,00	2,2500	,86603
FKV_7	12	2,00	3,50	2,5000	,56408
FKV_8	12	1,00	3,00	2,0833	,90034
FKV_9	12	1,00	3,00	1,7500	,62158
FKV_10	12	1,50	4,00	2,9167	,73340
FKV_11	12	2,00	5,00	4,0833	,92524
FKV_12	12	2,00	4,00	3,2500	,62158
FSS_Cat	12	,33	2,67	1,5742	,80949
FSS_Cop	12	1,67	4,67	3,2600	,86853
Score RADA I	12	1,65	6,40	4,0250	1,80753
Score BDI-II	12	0	20	9,67	6,080
Gültige Werte (Listenweise)	7				

Tab. B-2: Stichprobendeskription Gruppe RA_B

Deskriptive Statistik - RA_B					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	18	26	63	47,61	9,147
Anstrengung bei Bewegung 1	18	0	70	18,61	19,986
Anstrengung bei Bewegung 2	18	0	90	36,94	26,521
Anstrengung bei Bewegung 3	13	1	80	44,31	21,025
SF_36_PS	18	14,42	48,77	36,6006	10,05392
SF_36_MS	18	27,63	63,62	47,5278	10,00793
FKV_1	18	2,00	4,00	2,9722	,73709
FKV_2	18	1,00	3,00	1,6944	,78850
FKV_3	18	2,00	4,00	2,7778	,73208
FKV_4	18	1,00	4,00	1,5000	,84017
FKV_5	18	1,00	4,00	1,9444	,80237
FKV_6	18	2,00	3,00	2,2222	,42779
FKV_7	18	2,00	3,50	2,6667	,51450
FKV_8	18	1,00	3,00	2,1389	,76323
FKV_9	18	1,00	4,00	2,2222	,87820
FKV_10	18	2,50	5,00	3,7500	,62426
FKV_11	18	3,00	5,00	4,3333	,59409
FKV_12	18	3,00	5,00	3,7778	,73208
FSS_Cat	18	,22	3,00	1,3325	,91730
FSS_Cop	18	2,11	4,89	3,4317	,74831
Score RADA I	18	,53	8,60	3,4133	2,05376
Score BDI-II	18	0	28	10,06	8,405
Gültige Werte (Listenweise)	13				

Tab. B-3: Stichprobendeskription Gruppe KON_A

Deskriptive Statistik - KON_A

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	12	38	59	51,17	6,394
Anstrengung bei Bewegung 1	12	0	30	5,83	8,747
Anstrengung bei Bewegung 2	12	0	30	14,75	10,947
Anstrengung bei Bewegung 3	12	0	60	28,33	18,870
SF_36_PS	12	45,69	59,00	53,7525	3,73414
SF_36_MS	12	38,76	57,20	50,8508	5,65109
FKV_1	12	2,00	4,00	3,0000	,73855
FKV_2	12	1,00	3,00	1,9583	,75252
FKV_3	12	1,00	4,00	2,6667	,98473
FKV_4	12	1,00	5,00	1,9167	1,24011
FKV_5	12	1,00	4,00	2,2500	1,05529
FKV_6	12	1,00	4,00	2,5000	,92932
FKV_7	12	1,00	4,00	2,7500	,94147
FKV_8	12	1,00	4,00	2,2083	,91598
FKV_9	12	1,00	3,00	1,9167	,79296
FKV_10	12	1,00	5,00	2,8333	1,21231
FKV_11	12	2,00	5,00	3,8333	1,11464
FKV_12	12	3,00	5,00	3,9167	,66856
FSS_Cat	12	,00	2,56	,9167	,83845
FSS_Cop	12	2,67	4,77	3,9817	,53559
Score RADA I	12	,00	,42	,0383	,12074
Score BDI-II	12	0	16	4,75	5,691
Gültige Werte (Listenweise)	12				

Tab. B-4: Stichprobendeskription Gruppe KON_B

Deskriptive Statistik - KON_B

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	15	27	59	47,47	9,280
Anstrengung bei Bewegung 1	15	0	20	7,20	6,538
Anstrengung bei Bewegung 2	15	0	40	15,87	14,055
Anstrengung bei Bewegung 3	15	0	65	26,80	21,762
SF_36_PS	15	49,49	65,71	54,3320	3,91434
SF_36_MS	15	31,05	56,33	52,3073	6,04398
FKV_1	15	1,00	4,00	3,2667	,88372
FKV_2	15	1,00	3,00	1,7333	,56273
FKV_3	15	1,00	4,00	3,0000	,92582
FKV_4	15	1,00	4,00	1,7000	,95991
FKV_5	15	1,00	3,50	2,0333	,81211
FKV_6	15	1,00	3,00	1,8667	,63994
FKV_7	15	1,00	4,00	2,7000	,81941
FKV_8	15	1,00	3,00	2,1333	,76687
FKV_9	15	1,00	4,00	2,1333	,99043
FKV_10	15	1,00	5,00	3,3667	1,15676
FKV_11	15	1,00	5,00	3,5667	1,06682
FKV_12	15	1,00	5,00	3,7333	1,16292
FSS_Cat	15	,11	2,33	,9760	,77742
FSS_Cop	15	1,33	5,00	3,9413	,83709
Score RADA I	15	,00	,08	,0082	,02312
Score BDI-II	15	0	14	1,67	3,658
Gültige Werte (Listenweise)	15				

Ergänzung

Schmerzratings RA vs. KON

- alle RA-Patienten mit 3 absolvierten Belastungsstufen: $N = 20$
- alle Kontrollpersonen: $N = 26$

Tab. B-5: Schmerzratings von RA-Patienten und Kontrollpersonen

Gruppenstatistiken					
Gruppe		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Schmerz bei Bewegung 1	RA	20	6,15	10,266	2,296
	KON	26	,00	,000	,000
Schmerz bei Bewegung 2	RA	20	11,35	12,563	2,809
	KON	26	,50	2,025	,397
Schmerz bei Bewegung 3	RA	20	25,00	21,885	4,894
	KON	26	2,08	5,245	1,029

Anhang C – Ergänzende Ergebnisse zur kortikalen Aktivität nach Bewegungsstimulation

Hypothese 3

- Subgruppen-Analyse RA_A vs. KON_A
- whole-brain-Analyse; Fixed-Effects-GLM
- Kontrast B2-B1
- $p \leq 0,005$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße nach Cluster-Threshold-Analyse: 162 Voxel (1x1x1)

Tab. C-1: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B2-B1 zwischen der Patientengruppe RA_A und ihrer Kontrollgruppe KON_A

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann-Areal	Hemi-sphäre	x	y	z	t	p
5319	GTM	BA21	rechts	58	-27	-9	-6,64264	0,000001
1566	PMC / SMA	BA06	links	-11	22	56	5,312433	0,000025
1323	GTI	BA20	rechts	52	-7	-25	-5,683188	0,00001
1107	PI / S2	BA13 / BA40	rechts	45	-24	24	4,735179	0,0001
864	GH	BA36	rechts	28	-30	-25	-4,280347	0,000304
702	GFI	BA47	links	-32	14	-28	-3,947742	0,000685
432	Gyrus fusiformis	BA37	rechts	48	-45	-21	-4,196716	0,000373
405	OFC	BA11	links	-23	33	-17	-4,685075	0,000113
378	S2 / PI	BA43; BA13	rechts	49	-10	14	4,612856	0,000135
378	Cerebellum	/	links	-21	-37	-42	-6,100668	0,000004
324	PI / S2 GTS	BA13 BA22	rechts	45	-21	-1	-4,042431	0,000544
297	S1	BA02	links	-50	-22	31	3,870755	0,000826
270	Perirhinalkortex	BA35	links	-23	-19	-20	-3,93271	0,000711
243	Perirhinalkortex	BA35	rechts	19	-25	-17	-3,822602	0,000929
243	SMA	BA06	rechts	8	14	60	3,804123	0,000971
243	aPFC	BA10	rechts	9	50	1	-3,563189	0,001739
189	Artefakt	/	rechts	36	-88	-23	-4,512728	0,000172
189	Artefakt	/	links	-39	42	-14	-4,032708	0,000557
162	White-Matter	/	rechts	39	29	11	4,252572	0,000326
162	Artefakt	/	links	-21	-100	-21	-3,601693	0,001585

B2-B1: Belastungsstufe 2 minus Belastungsstufe 1; **GTM:** Gyrus temporalis medius; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **SMA:** Supplementär-motorisches Areal; **GTI:** Gyrus temporalis inferior; **PI:** Posteriore Insel; **S2:** Sekundärer somatosensorischer Kortex; **GH:** Gyrus hippocampi; **GFI:** Gyrus frontalis inferior; **OFC:** Orbitofrontalkortex; **GTS:** Gyrus temporalis superior; **S1:** Primärer somatosensorischer Kortex; **aPFC:** Anteriorer Präfrontalkortex.

Ergänzung zu Hypothese 4: post-hoc-Analyse RA_B versus KON_B

- individuelle Bewegungskorrekturparameter nicht in die Designmatrix integriert
- Subgruppen-Analyse RA_B vs. KON_B
- whole-brain-Analyse; Random-Effects-GLM
- Kontrast B3-B1
- $p \leq 0,005$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße nach Cluster-Threshold-Analyse: 135 Voxel (1x1x1)

Tab. C-2: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B (post-hoc-Analyse)

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	t	p
2889	PMC DLPFC	BA06 BA09	links	-44	2	28	5,157831	0,000022
1323	V2 V1	BA18 BA17	rechts	12	-84	-19	4,308111	0,000209
675	S1	BA03 BA02	rechts	43	-22	32	4,422664	0,000154
675	Cerebellum	/	links	-50	-61	-23	4,017904	0,000446
513	aPFC	BA10	rechts	48	47	-5	4,34249	0,000191
459	DLPFC aPFC	BA09, BA46 BA10	links	-44	44	25	3,969323	0,000506
378	OFC	BA11	links	-15	48	-14	3,879523	0,00064
351	GTS	BA22	rechts	54	12	1	3,655926	0,001139
324	V3	BA19	links	-29	-70	34	3,804246	0,000777
297	Artefakt	Artefakt	links	-9	-4	-37	3,819759	0,000747
270	aPFC	BA10	rechts	34	62	-2	3,818536	0,000749
216	AI	BA13	rechts	39	16	7	-3,344798	0,00251
216	M1 S1	BA04 BA03	rechts	20	-28	66	3,798692	0,000789
216	DMPFC	BA09	bilateral	3	47	29	3,901462	0,000604
189	SA	BA07	links	-15	-66	35	3,491459	0,001733
135	White-Matter- Artefakt	/	rechts	33	-28	37	3,565378	0,001436
135	Artefakt	/	rechts	19	-85	44	-3,242399	0,003243
135	aPFC	BA10	links	-30	65	-2	3,701643	0,001013
135	OFC	BA47	links	-47	41	-5	3,167809	0,003902

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **V2:** Sekundärer visueller Kortex; **V1:** Primärer visueller Kortex; **S1:** Primärer somatosensorischer Kortex; **aPFC:** Anteriorer Präfrontalkortex; **OFC:** Orbitofrontaler Kortex; **GTS:** Gyrus temporalis superior; **V3:** Visueller Assoziationskortex; **AI:** Anteriore Insel; **M1:** Primärer motorischer Kortex; **DMPFC:** Dorsomedialer Präfrontalkortex; **SA:** Somatosensorischer Assoziationskortex.

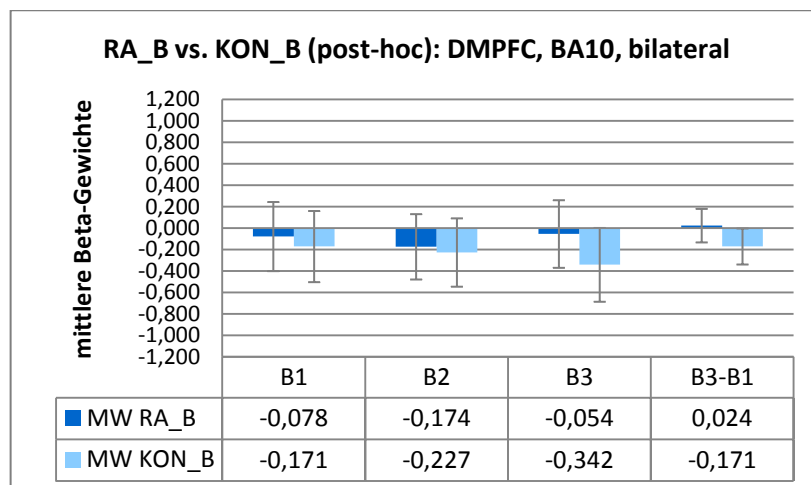


Abb. C-1: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B (post-hoc-Analyse): Dorsomedialer Präfrontalkortex (bilateral)

DMPFC: Dorsomedialer Präfrontalkortex; B: Belastungsstufe; MW: Mittelwert.

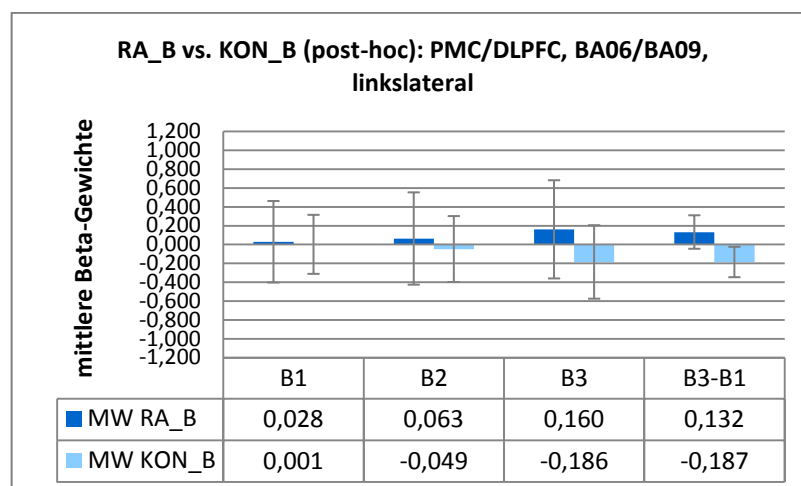


Abb. C-2: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B (post-hoc-Analyse): Prämotorischer Kortex/Dorsolateraler Präfrontalkortex (BA06/BA09) (links)

PMC: Prämotorischer Kortex; DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex; B: Belastungsstufe; MW: Mittelwert.

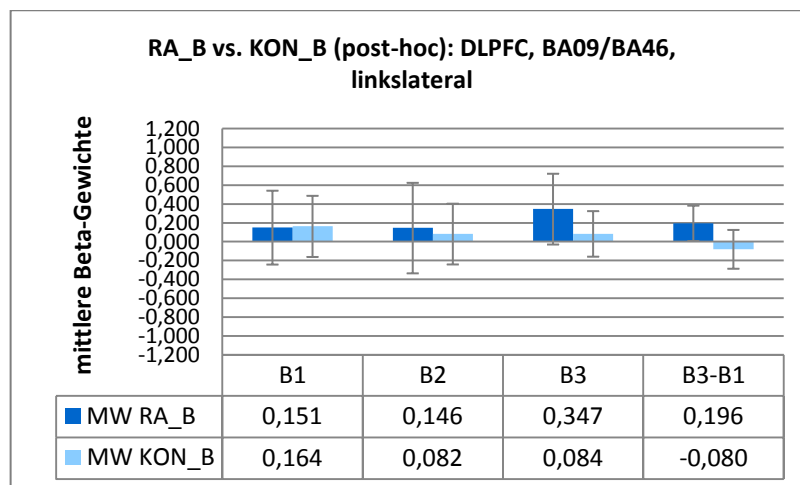


Abb. C-3: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B (Post-hoc-Analyse): Dorsolateraler Präfrontalkortex (BA09/BA46) (links)

DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

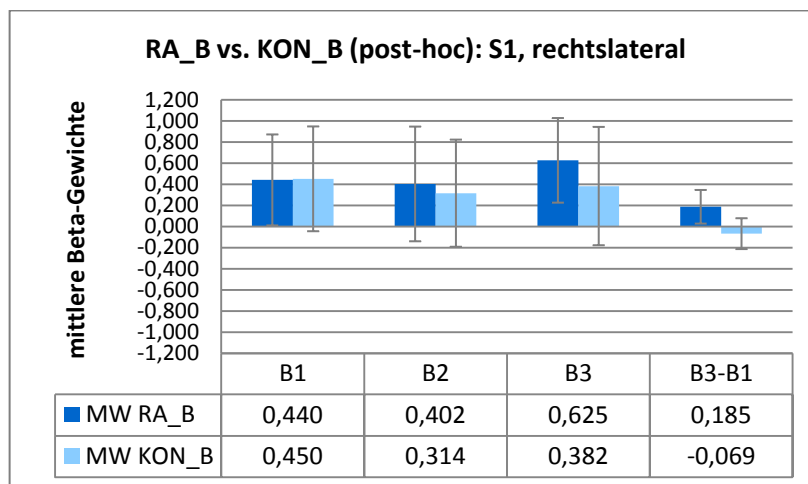


Abb. C-4: Mittlere Hirnaktivierung der Patientengruppe RA_B und ihrer Kontrollgruppe KON_B (Post-hoc-Analyse): Primärer somatosensorischer Kortex (BA03/BA02) (rechts)

S1: Primärer somatosensorischer Kortex; **B:** Belastungsstufe; **MW:** Mittelwert.

Explorative Analyse RA_A versus RA_B

- Subgruppen-Analyse RA_A vs. RA_B
- whole-brain-Analyse; Random-Effects-GLM
- Kontrast B3-B1
- $p \leq 0,005$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße nach Cluster-Threshold-Analyse: 135 Voxel (1x1x1)

Tab. C-3: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen den Patientengruppen RA_A und RA_B

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	t	p
3915	Cerebellum	/	links	-14	-52	-32	-6,826463	0,000002
1107	SMA	BA06	rechts	7	-13	56	-4,832872	0,000133
918	GTI	BA20	rechts	60	-40	-22	-4,985628	0,000096
891	Cerebellum	/	rechts	12	-54	-31	-4,505198	0,000274
621	Artefakt	/	/	33	-39	14	-4,823373	0,000136
594	Cerebellum	/	rechts	34	-88	-25	-3,854727	0,001161
567	Cerebellum	/	rechts	48	-46	-26	-5,11845	0,000072
432	Cerebellum	/	rechts	9	-40	-26	-4,113018	0,000653
324	Artefakt	/	/	-57	18	-13	4,222503	0,000512
270	OFC	BA47	rechts	19	11	-19	-4,289548	0,000441
270	Cerebellum	/	links	-3	-58	-21	-3,668092	0,001759
270	Artefakt	/	/	-11	44	-16	-3,608107	0,002011
270	OFC	BA11	links	-6	14	-22	-4,319571	0,000413
270	DLPFC FEF	BA09 BA08	links	-44	11	40	4,211081	0,000525
216	Artefakt	/	/	40	-28	-29	-3,882736	0,001091
216	Thalamus	BA30	links	-7	-31	6	-4,097103	0,000677
216	Entorhinalkortex	BA28	links	-22	5	-24	-3,921721	0,001
162	Artefakt	/	/	66	-13	32	4,407659	0,00034
135	Thalamus	/	rechts	27	-22	16	-3,62858	0,001921
135	Precuneus	BA07 BA31	rechts	21	-61	34	-3,418915	0,003061
135	pACC	BA24	bilateral	2	29	12	3,993491	0,000852
135	M1	BA04	links	-11	-31	58	-3,528982	0,002397

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **SMA:** Supplementär-motorisches Areal; **GTI:** Gyrus temporalis inferior; **OFC:** Orbitofrontaler Kortex; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **FEF:** Frontal Eye Field; **pACC:** Pregenuales anteriores Cingulum; **M1:** Primärer motorischer Kortex.

Explorative Analyse RA-Patienten versus Gesunde

- Subgruppen-Analyse alleRA vs. alleKON
- whole-brain-Analyse; Random-Effects-GLM
- Kontrast B3-B1
- $p \leq 0,005$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße nach Cluster-Threshold-Analyse: 162 Voxel (1x1x1)

Tab. C-4: Signifikante Aktivierungen im Kontrast B3-B1 zwischen der Gesamt-Patientengruppe RA und der Gesamt-Kontrollgruppe KON

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	t	p
2943	Artefakt	/	/	30	-73	-5	-4,774843	0,00002
2268	Artefakt	zum Teil in BA18, BA19	links	-26	-88	10	-4,338364	0,000083
1485	Artefakt	zum Teil in BA18	rechts	25	-61	19	-4,248785	0,00011
1323	Artefakt	/	/	51	-58	-27	-3,805866	0,000433
1107	Artefakt	/	/	15	-52	-8	-3,964111	0,000267
972	GTM	BA21	rechts	64	-13	-17	-4,667201	0,000029
540	AI	BA13	rechts	39	14	2	-3,537758	0,000965
540	DLPFC PMC	BA09 BA06	links	-44	1	28	3,737699	0,000532
459	Artefakt	/	/	39	9	-38	-3,692485	0,00061
432	SA	BA07	links	-21	-55	49	-3,801903	0,000438
378	GFI	BA47	rechts	43	29	2	-3,641276	0,000711
378	TPC	BA38	links	-32	14	-26	-3,672195	0,000648
351	GA	BA39	rechts	52	-61	31	3,735881	0,000535
324	Artefakt	/	/	37	-43	-2	-4,181739	0,000136
243	DMPFC	BA09	bilateral	3	50	29	3,786138	0,00046
243	GH	BA36	links	-44	-37	-23	-3,592204	0,000822
243	PI	BA13	links	-44	-25	19	-3,452291	0,00124
216	DLPFC	BA09	rechts	34	26	28	-4,285841	0,000098
216	Cerebellum	/	links	-21	-67	-35	-3,360573	0,001616
162	Artefakt	/	/	7	-100	-26	-4,3771	0,000073

B3-B1: Belastungsstufe 3 minus Belastungsstufe 1; **GTM:** Gyrus temporalis medius; **AI:** Anteriore Insel; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **SA:** Somatosensorischer Assoziationskortex; **GFI:** Gyrus frontalis inferior; **TPC:** Temporopolarer Kortex; **GA:** Gyrus angularis; **DMPFC:** Dorsomedialer Präfrontalkortex; **GH:** Gyrus hippocampi; **PI:** Posteriore Insel.

Anhang D – Ergänzende Ergebnisse der explorativen Korrelationshypothesen

Hypothese 5

- Korrelationsanalyse des Kontrasts B3-B1 mit der Variable RADAI_Schm (Schmerz vor der Untersuchung)
- Stichprobe: alle Patienten mit drei absolvierten Belastungsstufen
- whole-brain-Analyse; $p \leq 0,01$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße: 270 Voxel (1x1x1)

Tab. D-1: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – präexperimenteller RA-Schmerz (whole-brain-Analyse)

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	r	p
1971	sACC	BA25	links	-6	8	-8	-0,790348	0,000034
1404	OFC	BA11	rechts	1	32	-10	-0,694512	0,000679
1161	IFG AI	/	links	-30	35	7	0,772635	0,000065
1080	aMCC	BA32, BA24	links	-8	17	32	0,755052	0,000119
945	PFC	BA10	links	-17	62	1	-0,766109	0,000082
702	Artefakt	/	/	57	-69	-13	-0,779574	0,000051
648	Artefakt	/	/	-47	54	-2	-0,696992	0,000638
567	Cerebellum	/	/	-23	-82	-32	-0,707791	0,000481
432	Artefakt	/	/	-11	-85	-22	-0,709395	0,000461
405	GF	BA37	links	-32	-37	-10	-0,650407	0,001903
351	PFC	BA10	links	-3	59	-7	-0,631673	0,002813
351	Artefakt	/	/	-42	27	-13	-0,651288	0,001867

sACC: Subgenuales anteriores Cingulum; **OFC:** Orbitofrontalkortex; **IFG:** Inferiorer Frontalgyrus; **AI:** Anteriore Insel; **aMCC:** Anterior-mediales Cingulum; **PFC:** Präfrontalkortex; **GF:** Gyrus Fusiformis.

Hypothese 6

- Korrelationsanalyse des Kontrasts B3-B1 mit der Variable Schm3-Schm1 (Verlauf der Schmerzwahrnehmung)
- Stichprobe: alle Patienten mit drei absolvierten Belastungsstufen
- whole-brain-Analyse; $p \leq 0,01$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße: 270 Voxel (1x1x1)

Tab. D-2: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Schmerzverlauf (whole-brain-Analyse)

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	r	p
2079	OFC	BA11	links	-5	39	-7	-0,688628	0,000787
1701	PFC pACC	BA10 BA32	links	-10	51	9	-0,724478	0,000303
1458	GTI	BA20	rechts	42	-2	-19	-0,710528	0,000447
1188	TC	BA38	rechts	48	17	-31	-0,716082	0,000384
999	Artefakt	/	/	28	14	-40	-0,715429	0,000391
918	PI	BA13	links	-32	-19	-8	-0,647972	0,002005
810	PFC	BA10	links	-29	44	-3	-0,726752	0,000284
675	PCC	BA31	links	-29	-57	8	0,636924	0,002527
513	GTI	BA20	rechts	36	-10	-25	-0,67193	0,001175
324	Artefakt	/	/	-65	15	19	0,706223	0,000501
297	Thalamus	/	rechts	9	-16	-1	-0,663344	0,001431

OFC: Orbitofrontalkortex; **PFC:** Präfrontalkortex; **pACC:** Pregenuales anteriores Cingulum; **GTI:** Gyrus temporalis inferior; **TC:** Temporalkortex; **PI:** Posteriore Insel; **PCC:** Posteriores Cingulum.

Hypothese 7

- Korrelationsanalyse des Kontrasts B3-B1 mit CRP
- Stichprobe: alle Patienten mit drei absolvierten Belastungsstufen
- whole-brain-Analyse; $p \leq 0,01$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße: 270 Voxel (1x1x1)

Aufgrund der Größe vieler Cluster war eine eindeutige Zuordnung zu spezifischen Hirnarealen zum Teil nicht möglich. Zudem besteht der Verdacht, dass zahlreiche Artefakte vorliegen. In der Tabelle werden die gefundenen Cluster dieser Korrelationsanalyse deshalb lediglich mit ihrer Cluster-Nummer bezeichnet.

Tab. D-3: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Entzündungsmaß (whole-brain-Analyse)

Cluster-Nr.	Clustergröße (N Voxel)	x	y	z	r	p
Cluster30	6669	-27	-90	-32	-0,749146	0,000144
Cluster6	6426	49	-37	25	-0,762738	0,000092
Cluster19	6291	10	-85	16	0,793775	0,000029
Cluster26	6183	-11	20	-22	-0,829939	0,000006
Cluster3	5832	57	-41	-15	-0,780807	0,000048
Cluster12	3780	33	2	48	-0,756995	0,000112
Cluster14	3780	3	-69	64	0,776599	0,000057
Cluster45	3024	-38	50	31	-0,741299	0,000184
Cluster11	2889	19	11	-22	-0,697811	0,000624
Cluster51	2781	-56	2	38	-0,731131	0,00025
Cluster1	2700	66	-18	34	0,824484	0,000008
Cluster4	2592	42	-67	20	0,793811	0,000029
Cluster29	2241	-23	56	37	-0,706975	0,000491
Cluster37	1593	-22	41	26	0,702568	0,000552
Cluster24	1296	10	2	-16	-0,734145	0,000229
Cluster47	1242	-36	-70	6	0,794042	0,000029
Cluster52	1215	-61	-37	27	-0,683206	0,000899
Cluster34	1053	-17	11	32	0,790291	0,000034
Cluster15	945	12	30	34	0,76309	0,000091
Cluster36	945	-6	-79	-20	-0,750401	0,000138
Cluster39	891	-21	-60	33	-0,739648	0,000194
Cluster8	756	36	33	44	-0,736357	0,000214
Cluster20	729	16	-16	37	0,750631	0,000137
Cluster42	729	-26	32	1	0,806107	0,000018
Cluster9	702	36	-82	-20	-0,671597	0,001184
Cluster18	675	18	-7	-37	-0,660144	0,001537
Cluster53	675	-67	-1	-15	0,800565	0,000022

Fortsetzung von Tab. D-3, whole-brain-Korrelationsanalyse zu Hypothese 7:

Cluster-Nr.	Clustergröße (N Voxel)	x	y	z	<i>r</i>	<i>p</i>
Cluster10	594	37	-22	-29	-0,703469	0,000539
Cluster32	567	-3	65	-2	-0,67005	0,001228
Cluster40	540	-21	-10	55	-0,735077	0,000222
Cluster5	513	55	-52	-35	-0,658166	0,001606
Cluster13	513	27	-9	-7	0,667595	0,001299
Cluster17	513	27	-28	-39	-0,702558	0,000552
Cluster16	486	27	-55	50	-0,620657	0,0035
Cluster41	486	-23	17	13	0,705057	0,000517
Cluster21	459	16	-76	-16	-0,673467	0,001134
Cluster27	459	1	56	16	0,67539	0,001084
Cluster33	459	-6	56	-10	-0,639935	0,002375
Cluster43	459	-27	47	19	0,676036	0,001067
Cluster46	459	-38	-19	37	0,697691	0,000626
Cluster38	432	-19	-64	-15	0,673034	0,001145
Cluster49	405	-47	-39	11	0,624348	0,003256
Cluster35	351	-8	-22	-14	0,692676	0,000711
Cluster44	351	-26	-37	-17	-0,694162	0,000685
Cluster7	324	40	-88	-10	-0,727209	0,00028
Cluster23	297	6	-100	-4	-0,630896	0,002857
Cluster25	297	6	-25	27	0,716774	0,000377
Cluster28	297	-2	36	14	0,605368	0,004678
Cluster48	297	-41	18	34	0,698078	0,00062
Cluster2	270	67	-12	4	0,764705	0,000086
Cluster22	270	16	20	-11	-0,633718	0,002699
Cluster31	270	-8	-34	4	-0,653977	0,001761
Cluster50	270	-50	-16	-43	-0,867304	0,000001

Hypothese 8

- Korrelationsanalyse des Kontrasts B3-B1 mit der Variable FSS-Cat (Katastrophisieren)
- Stichprobe: alle Patienten mit drei absolvierten Belastungsstufen
- whole-brain-Analyse; $p \leq 0,01$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße: 270 Voxel (1x1x1)

Tab. D-4: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Katastrophisieren (whole-brain-Analyse)

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodman- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	r	p
2349	White-Matter Artefakt	/	/	-17	-63	33	-0,736124	0,000215
1755	White-Matter Artefakt	/	links	-27	-40	17	-0,71639	0,000381
1242	White-Matter Artefakt	/	rechts	19	-46	35	-0,743269	0,000173
756	Artefakt	/	/	-9	-75	-19	-0,660335	0,001531
702	Cerebellum	/	links	-18	-49	-35	-0,64408	0,002178
675	DLPFC	BA46, BA09 BA44, BA45	rechts	49	20	19	-0,699758	0,000594
675	White-Matter Artefakt	/	/	25	-37	20	-0,671968	0,001174
675	PMC	BA06	rechts	10	-9	56	-0,721762	0,000327
594	OFC	BA11	rechts	13	23	-10	-0,674739	0,001101
567	SA	BA07	rechts	15	-55	49	-0,725586	0,000294
513	PFC	BA10	rechts	37	45	10	-0,664439	0,001396
459	PI	BA13	links	-42	-19	22	-0,66225	0,001466
432	aMCC	BA32, BA24	rechts	18	20	36	0,700494	0,000583
351	PMC	BA06	rechts	27	2	55	-0,697811	0,000624
351	Artefakt	/	/	-63	-20	-33	-0,713608	0,000411
324	N. caudatus	/	rechts	12	-28	20	-0,652895	0,001803
324	PMC M1	BA06 BA04	rechts	7	-28	64	-0,653726	0,001771
324	Artefakt	/	/	-6	44	-19	-0,632011	0,002794
297	GTI GH	BA20 BA36	links	-33	-9	-35	-0,630363	0,002888
270	Putamen	/	rechts	28	-16	16	-0,650543	0,001897
270	Broca-Areal	BA45 BA44, BA46	links	-59	20	11	-0,684969	0,000861

DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **OFC:** Orbitofrontalkortex; **SA:** Somatosensorischer Assoziationskortex; **PFC:** Präfrontalkortex; **PI:** Posteriore Insel; **aMCC:** Anterior-mediales Cingulum; **N. caudatus:** Nucleus caudatus; **M1:** Primärer motorischer Kortex; **GTI:** Gyrus temporalis inferior; **GH:** Gyrus hippocampi.

Hypothese 9

- Korrelationsanalyse des Kontrasts B3-B1 mit BDI-II
- Stichprobe: alle Patienten mit drei absolvierten Belastungsstufen
- whole-brain-Analyse; $p \leq 0,01$ (unkorrigiert)
- minimale Clustergröße: 243 Voxel (1x1x1)

Tab. D-5: Signifikante Korrelationen Hirnaktivität – Depressivität (whole-brain-Analyse)

Clustergröße (N Voxel)	Areal	Brodmann- Areal	Hemi- sphäre	x	y	z	r	p
1755	Artefakt	/	/	30	-90	-37	0,750149	0,000139
1161	aPFC	BA10	links	-21	63	14	0,770604	0,00007
594	Wernicke-Areal	BA39	rechts	48	-49	35	0,753017	0,000127
594	V3 Wernicke-Areal	BA19 BA39	rechts	28	-75	26	0,686711	0,000825
594	GTM GTS	BA21 BA22	links	-60	-33	0	0,639761	0,002384
513	DLPFC aPFC	BA46 BA10	rechts	40	38	10	-0,661129	0,001504
486	Broca-Areal PMC	BA44 BA06	links	-56	2	13	-0,670227	0,001223
459	Artefakt evtl. aPFC	/	/	2	68	15	0,698932	0,000607
432	IFG (AI)	BA13	links	-39	2	22	-0,65951	0,001559
405	DLPFC DMPFC	BA09	rechts	30	35	22	-0,655464	0,001705
405	V3 SA	BA19 BA07	rechts	3	-79	35	0,616552	0,003789
378	Artefakt	/	/	-2	-79	-41	0,630966	0,002853
351	Artefakt	/	/	16	8	-31	-0,680437	0,000961
297	Artefakt	/	/	48	-66	-33	0,688145	0,000797
243	subkortikal	/	/	16	-43	19	-0,677039	0,001042

aPFC: Anteriorer Präfrontalkortex; **V3:** Visueller Assoziationskortex; **GTM:** Gyrus temporalis medius; **GTS:** Gyrus temporalis superior; **DLPFC:** Dorsolateraler Präfrontalkortex; **PMC:** Prämotorischer Kortex; **IFG:** Inferiorer Frontalgyrus; **AI:** Anteriore Insel; **DMPFC:** Dorsomedialer Präfrontalkortex; **SA:** Somatosensorischer Assoziationskortex.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende wissenschaftliche Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt habe. Alle im Wortlaut oder im wesentlichen Inhalt übernommenen Formulierungen und Konzepte sind gemäß den Regeln für wissenschaftliches Arbeiten zitiert und durch genaue Quellenangaben gekennzeichnet.

Die Dissertationsschrift ist in keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht worden.

Diese Arbeit ist in gedruckter und vollständig übereinstimmender digitaler Form abgegeben worden.

Weimar, 24. Oktober 2011

Ort, Datum

Unterschrift